UNTERSUCHUNG ZUR PROGNOSE BEIM MALIGNEN MELANOM UNTER DER BESONDEREN BERÜCKSICHTIGUNG VON LANGJÄHRIGEN BEOBACHTUNGSPERIODEN

Alexander Kaspi

Diss
München
1984

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

Untersuchung zur Prognose beim malignen Melanom unter der besonderen Berücksichtigung von langjährigen Beobachtungsperioden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander K A S P I

aus Bukarest / Rumänien

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr.med. C. Schmoeckel

Mitberichterstatter : Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

Dekan : Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Herrn Prof. Dr. med. C. Schmoeckel möchte ich für die freundliche Oberlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit sehr herzlich danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0022

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	DAS KRANKHEITSBILD DES MALIGNEN MELANOMS	1
1.1	Definition	1
1.2	Historisches	1
1.3	Einteilung nach der Entstehungsart	5
1.3.1	De novo auf unveränderter Haut	5
1.3.2	Auf dem Boden eines Nävuszellnävus	6
1.3.3	Auf dem Boden einer Lentigo-maligna	7
1.4	Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese	8
1.4.1	Sonnenlicht (UV-Strahlen)	8
1.4.2	Mögliche rassische Zusammenhänge	10
1.4.3	Familiäre Häufungen	11
1.4.4	Hormonelle Aspekte	12
1.4.5	Weitere Hypothesen zur Genese	13
1.5	Klinik	
1.5.1	Klassifikation	14
1.5.2	Lokalisation	17
1.5.3	Alter	
1.5.4	Geschlecht	18
1.5.5	Typenhäufigkeit	18
1.6	Histologie	20
1.6.1	Invasionstiefe (Level)	20
1.6.2	Tumordicke	21
1.6.3	Mitoseindex	21
1.6.4	Gefäßinvasion	22
1.6.5	Ulzeration	22
1.6.6	Zelltyp	23
1.6.7	Pigmentgehalt	23

		Seite
1.6.8	Entzündungsreaktion	24
1.6.9	Prognostischer Index und Kombination von prognostischen Kriterien	24
2.	ZIELE	26
2.1	Prognostische Kriterien	26
2.2	Tumordicke und Mitoseindex	27
2.3	Mitoseindex	27
2.4	Melanommetastasen	27
3.	MATERIAL UND METHODEN	29
4.	ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN	36
4.1	Prognostische Kriterien	36
4.2	Tumordicke und Mitoseindex	52
4.3	Mitoseindex	58
4.4	Melanommetastasen	61
5.	DISKUSSION	70
5.1	Prognostische Kriterien	70
5.2	Tumordicke und Mitoseindex	73
5.3	Mitoseindex	74
5.4	Melanommetastasen	76
6.	ZUSAMMENFASSUNG	80
7.	LITERATURVERZEICHNIS	82
8.	LEBENSLAUF	92

1. DAS KRANKHEITSBILD DES MALIGNEN MELANOMS

1.1 Definition

Man bezeichnet als malignes Melanom (aus dem griechischen melas = schwarz) Tumoren, die von den pigmentbildenden Zellen herrühren und deren Entwicklung maligne verläuft.

Der Begriff "benignes Melanom", der als Synonym für den Nävus Spitz verwendet wird, kann irreführend sein und sollte mögichst nicht verwendet werden.

1.2 Historisches

Schon im Altertum war unter dem Begriff "melas" eine Hautveränderung bekannt. Hippokrates (460-359 a.C.) beschrieb als erster in seinen Aphorismen (48) die schwarzen Geschwülste, genannt Melasmata.
Diese Beschreibungen ähnelten sehr stark dem Bild von Efloreszenzen, die wir heute als malignes Melanom kennen.

Aufgrund der "Säftelehre" von Galen (131-203 p.C.), die die medizinische Wissenschaft jahrhundertelang beherrschte, wurden die Melasmata auf die "Atra bilis" und auf "Blutverderbniß" zurückgeführt.
Als eigenständige Krankheit wurden die Melasmata von Morgagni (24) erkannt, jedoch nicht näher beschrieben. Er ordnete sie nur den schwarzen Lungentumoren zu.
Der Ausdruck "Melanose" wurde erstmalig von Laennec (57) im Jahre 1806 geprägt. Er faßte darunter alle schwarzen pathologischen Erscheinungen zusammen, schwarze Lungentumoren ausgenommen.
Laennec differenzierte nach Lokalisation, eingekapselten und nicht eingekapselten, infiltrierenden und nicht infil-

trierenden Melanosen; er sah in ihnen eine Krebsart. Unter homologen Geschwülsten verstand er Tumoren, die aus Gewebe bestehen, welche üblicherweise im menschlichen Organismus vorhanden sind. Heterologe Geschwülste sind pathologische Zustandsbilder, die kein dem menschlichen Organismus analoges Gewebe aufweisen. Laennec zufolge ist die Melanosis den heterologen Tumoren zuzuordnen.
Das Konzept der Krebskrankheiten gab es in früheren Jahrhunderten nicht, da die Histologie erst später eingeführt und dann zu einer bedeutenden Untersuchungsmethode wurde.

Nach Laennec begannen auch andere Forscher verschiedener Nationalitäten, sich mit den "schwarzen Tumoren" zu beschäftigen.
Es entstanden verschiedene Auffassungen und Theorien bezüglich der nosologischen Einordnung.
Anhänger der Diathesenlehre wie Cayol und Bayle (23) zählen die Melanosis nicht zu den Erkrankungen mit krebsartiger Natur.
In England ging man ausschließlich von anatomischen Untersuchungen der Karzinome aus. Im Gegensatz zum normalen "Cancer" kristallisierte sich ein selbständiger maligner Tumor heraus, nämlich der "Fungus haematodes". Die wichtigsten Forscher des damaligen England, Hey (47) und Wardrop, zählten die Melanosis zum "Fungus haematodes". Aufgrund der nicht eindeutigen Definition und unscharfer Trennung vom "Cancer" hat der "Fungus haematodes" zur Verwirrung unter den damaligen Forschern geführt.

In Deutschland wurde zwischen "Fungus" und "Cancer" genau differenziert. Hierzu dienten mikroskopische und makroskopische Hinweise.
Die Melanosis galt hierzulande als eine Variante des "Fungus". Die unbestreitbare Malignität der Melanosis wurde von Meckel (70) und Walther (103) zum ersten Mal erkannt

und "bösartige Melanose" bekannt.
Bei derart vielen Theorien über die "schwarzen Tumoren" entstanden auch dementsprechend viele Nomenklaturen. Verwendet wurden: "Karzinoma melanodes, Pigmentkrebs, Markschwamm mit Pigment, tuberöser Krebs, melanotisches Sarkom" und einige weitere Namen.
Alibert (1768-1837) (1) unterteilte den Krebs in drei pigmentierte und drei unpigmentierte Arten. Nach heutigen Erkenntnissen kann man die pigmentierten Arten zu den malignen Melanomen zählen.
Alibert bezeichnet die erste Form als "Cancrum globosum" oder "globulöser Krebs". Es handelt sich hierbei um eine rote, violette oder schwarze Geschwulst globulöser Natur, die in den meisten Fällen schmerzfrei ist und über den gesamten Körper verteilt sein kann.
Vor Aliberts Erkenntnissen wurde diese Krebsart zu den fungoiden Tumoren gezählt. Als "Cancrum anthracicum" bezeichnet Alibert die zweite pigmentierte Tumorart, welche sich nur in den Gewebszellen der Haut befindet. Morphologisch handelt es sich anfangs um einen kleinen dunklen Fleck mit geringem Juckreiz. Nach kurzer Zeit beginnt sich der Fleck auszudehnen, wobei die Färbung zentripetalwärts heller wird und im Zentrum nachdunkelt. Die Epidermis ist durch Granulationsgewebe leicht erhaben. Als "Cancrum melaneum" oder "tuberöser Krebs" wurde die dritte Form bezeichnet, die etwa die Größe einer Faust annehmen kann.
Es scheint der Engländer Carswell (1838) (22) gewesen zu sein, der die Melanose als Neoplasma erkannt hat und die Bezeichnung "Melanom" für die Gesamtheit der melanotischen Tumoren verwendet hat. Er zählt allerdings auch die gutartigen Nävi dazu.

Etwa zu gleichen Zeit wie Alibert befassen sich auch andere Forscher wie Fuchs (39) oder Rayer (79) mit dem "schwarzen Tumor".

Rayer beschreibt sogar einen primären Tumor der Fußsohle.

Durch seine Zellularpathologie und Abhandlung "Geschwülste" hat Virchow (1821-1902) (101, 102) neue Maßstäbe in der Krebslehre gesetzt.
Genau wie Laennec gebraucht er die Begriffe homolog und heterolog, jedoch ist bei Virchow die Bedeutung eine andere. Nach Virchow sind homologe Tumoren gutartig, heterologe bösartig. Wie Virchow weiter feststellt, entstehen alle Tumorarten aus den Gewebszellen des Organismus und enthalten keine körperfremden Elemente.
Heterotopie, Heterochromie und Heterometrie sind die Ursachen für die Malignität. Virchow übernahm von Carswell den Begriff Melanom, beschränkte diesen jedoch nur auf die benignen Tumoren.
Bei den malignen Tumoren differenziert er zwischen Melanosarkomen und Melanokarzinomen.
Klinisch seien die beiden voneinander nicht zu unterscheiden, wohl aber histologisch. Die Melanokarzinome könnten auch ohne Pigment vorkommen und dann auch Karzinosarkome genannt werden. Die Melanosarkome wiesen eine Bindegewebsstruktur auf, die Zellen seien von netzförmiger oder spindelförmiger Gestalt und von geringer farbloser Interzellulärsubstanz. Im Gegensatz dazu hätte das Melanokarzinom eine alveoläre Struktur und große Zellen, welche die Alveolen ausfüllen. Karzinosarkome hätten einen histologischen Mischcharakter. Die Virchowsche Einteilung hat heute jedoch keine Bedeutung mehr. Virchow knüpft die Frage der Melanogenese mit der Frage der Nävusgenese. Im Gegensatz zu Masson (67) und Soldau (93), die die Nervenendigungen der Haut für den Ursprungsort der Melanome hielten, betrachteten Virchow und seine Schüler die Nävi und somit die Nävuszelle für den einzigen ursprünglichen Bildungsort der Melanome.
Neben Masson und Soldau kam 1933 auch Miescher zur Schluß-

folgerung, daß die Nävusstrukturen den Formationen nervöser Endorgane am nächsten stünden.
Gestützt wurde diese Hypothese auch von Harrison (42), der 1910 experimentell belegt hat, daß Zellkomplexe im Bereich der Neuralleiste bei Kaltblütern die Fähigkeit besitzen, Pigment zu bilden. Entsprechendes wurde von Rawles (78) für Säugetiere gefunden.
El Bahravi (32) beschrieb 1922 kutane Pigmentlager im vierten und fünften Embryonalmonat, welche danach jedoch verschwanden.
Heute ist der Großteil der Autoren der Meinung, daß die Pigmentzellen in die Haut wandern und daß dort eine weitere Entwicklung stattfindet.
Zu den pigmentbildenden Zellen gehören die Melanozyten, aber auch die Nävuszellen. Beide können möglicherweise Ausgangspunkt einer Melanomentstehung sein. Diese Auffassungen sind bis heute gültig. Endgültige Aussagen werden erst durch weitere Forschung und Erkenntnisse auf dem Gebiet möglich sein.

1.3 Einteilung nach der Entstehungsart

Das maligne Melanom ist eines der bösartigsten Hauttumoren. Es leitet sich von den melaninbildenden Zellen (Melanozyten und Nävuszellen) ab und entwickelt sich zu verschiedenen Typen.
Allen und Spitz haben 1953 die Melanome nach ihrem Entstehungsmodus klassifiziert (43):

1.3.1 De novo auf unveränderter Haut

Die Angaben über die Häufigkeit variieren in der Fachliteratur sehr stark, dieser Typ kommt jedoch am häufigsten vor.

1.3.2 Auf dem Boden eines Nävuszellnävus

Ein malignes Melanom entsteht wahrscheinlich relativ häufig auf dem Boden eines Nävuszellnävus. Somit stellt sich die Frage, ob es intraepidermal aus Nävuszellen oder Melanozyten oder dermal aus Nävuszellen und Melanozyten, wie z.B. beim blauen Nävus, seinen Ursprung hat. Ob die Entstehung üblicherweise innerhalb der intraepidermalen Komponente eines Junktions- oder Compoundnävus oder nicht erfolgt, ist nicht geklärt (17, 68). Entsteht ein malignes Melanom aus einem Junktionsnävus, so verschwindet sein histologisches Muster. Entsteht es auf dem Boden eines dermalen Nävuszellnävus, so lassen sich aggregierte Nävuszellen erkennen. Diese Tatsache unterstützt durchaus die Ansicht, daß sich ein malignes Melanom auf dem Boden eines präexistenten Nävus entwickelt (72). Eine weitere Gruppe, die berücksichtigt werden muß, stellen die kongenitalen Riesennävi dar. Es handelt sich hierbei um einen übergroßen Nävus, welcher eine Mischung aus intradermalem und Compoundnävus darstellt. Obwohl es sich um eine relativ seltene Erscheinung handelt, ist die Entartungsrate, verglichen mit nicht kongenitalen Näuvszellnävi, vermutlich höher (60). Die Häufigkeit von malignen Melanomen, die aus einem Riesennävus entstehen, ist jedoch nicht bekannt. Mark et al. (1973) haben eine Studie angelegt, um herauszufinden, ob auch kleinere kongenitale Nävi eine höhere Entartungstendenz haben oder nicht. Die Beantwortung dieser Frage ist laut neueren Arbeiten von Rhodes (80) umstritten.
Es gibt Autoren, die alle angeborenen Nävuszellnävi, d.h. auch diejenigen unter 2 cm Durchmesser, für potentiell maligne halten und eine prophylaktische Exzision empfehlen (94). Als außerordentlich bösartig und selten gelten die malignen Melanome, die auf dem Boden eines blauen Nä-

vus (Nävus coeruleus) entstehen, vermutlich, weil die Früherkennung außerordentlich schwierig ist.

1.3.3 Auf dem Boden einer Lentigo-maligna

Bei einigen pigmentierten Läsionen, die im Erwachsenenalter entstehen, handelt es sich um eine "Melanosis circumscripta praecancerosea Dubreuilh". Im Jahre 1967 hat das Australian Committee of Pathologists entschieden, daß die "Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh" in zwei Gruppen unterteilt wird, nämlich in "Hutchinsons melanotic freckle" und in "praemaligner Melanose". Hutchinson beschrieb eine spreitende pigmentierte Läsion an Backen und Schläfen - also an lichtexponierten Körperpartien - älterer Menschen und nannte es "senile freckle". Später änderte er den Namen in "lentigo-melanosis". Zu dieser Kategorie gehörten jedoch auch alle anderen Lokalisationen.

Es war Dubreuilh, der den Namen zur "Melanosis circumscripta praecanerosa" umänderte. Es handelt sich hierbei um ein Gemisch von Lentigo-maligna und initialem oberflächlich spreitendem Melanom, daher wird der Begriff heute nicht mehr verwendet. Die Aufteilung in zwei Gruppen war insofern von Bedeutung, da "Hutchinsons melanotic freckle" eine bessere Prognose aufweist. Heutzutage spricht man nur von Lentigo-maligna.
Die Lentigo-maligna stellt eine Praekanzerose dar (17, 59). Der Tumor zeigt sehr häufig Irregularitäten in Form, Farbe und Konsistenz. Es kann vorkommen, daß das Erscheinungsbild von dem einer benignen senilen Lentigo nicht zu unterscheiden ist. Andererseits gibt es histologisch klare Zellatypien, die eine genaue Diagnosestellung ermöglichen. In der Basalschicht der Epidermis befinden sich vermehrt Melanozyten mit vergrößerten hyperchromatischen Kernen,

wobei die Zellen auch vielkernig sein können.
Schreitet die Zellproliferation fort und entstehen Zellaggregate "Nester", so wird das Stadium des Melanoma in situ erreicht.
Ist die Basalmembram durchbrochen, so handelt es sich um ein invasives Lentigo-maligna-Melanom. Die Erkrankung kommt bei älteren Frauen häufiger vor und man vermutet eine Korrelation mit chronischer Lichtexposition.

1.4 Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese

Bis heute ist die Ätiologie der malignen Melanome ungeklärt.
Sicherlich sind gewisse Voraussetzungen für ihre Entstehung notwendig und man versucht herauszufinden, inwieweit verschiedene Parameter maßgebend sind. Heute nimmt man eine multifaktiorelle Genese an, wobei die nachfolgende diskutierten Punkte eine zunehmende Bedeutung gewinnen:

1.4.1 Sonnenlicht (UV-Strahlen)

Verschiedene Untersuchungen haben sich mit dem Einfluß von Sonnenstrahlen (UV-Licht) auf die Entstehung eines malignen Melanoms befaßt. So wurden Bevölkerungsgruppen in verschiedensten geographischen Lagen untersucht und analysiert.
Allen Untersuchungen gemeinsam war, daß sie die Hypothese von McGovern (1952) stützten, wonach Melanome häufiger an lichtexponierten Hautpartien vorkamen. Lancaster (1956) hat herausgefunden, daß die Todesrate an malignem Melanom mit zunehmender Nähe zum Äquator ansteigt. Dies wurde anhand weiterer Untersuchungen in Australien, USA, England

und Skandinavien bestätigt.
Im nördlichen Teil Australiens war die Inzidenz fast doppelt so hoch wie im Süden des Landes und in den USA waren in Texas erheblich mehr Fälle von malignen Melanomen zu verzeichnen wie im Norden. Obereinstimmungen für diese Untersuchungen gab es jedoch nur für Personen weißer Hautfarbe. So gab es z.B. keine Melanomzunahme mit zunehmender Nähe zum Äquator in Indien, Indonesien oder anderen Ländern mit farbiger Bevölkerung. Bei der farbigen US-Bevölkerung gab es ebenfalls keine Zunahme im Nord-Süd-Vergleich.
Daß nicht nur die Expositionsintensität und die individuelle Lichtempfindlichkeit, sondern auch die Expositionsdauer eine Rolle spielt, haben israelische Forscher herausgefunden. So hat sich herausgestellt, daß die Melanominzidenz bei Israelis europäischen Ursprungs am höchsten war (Moschwitz und Modan 1973). Die Inzidenz war geringer bei Israelis, die aus Europa nach Israel eingewandert waren und noch geringer bei Israelis, die lange Zeit in Europa oder Nordamerika gelebt haben. Am wenigsten fanden sich maligne Melanome bei orientalischen oder nordafrikanischen Juden, die eine dunklere Hautfarbe haben.

Die höchste Rate an malignen Melanomen findet sich heute mit einer Häufigkeit von 30/100000 in Australien (bezogen auf mündliche Aussage McGovern). Es muß jedoch hinzugefügt werden, daß dies nur für die weiße Bevölkerung gilt. Es wurden Parallelen zwischen dem Auftreten von malignen Melanomen und Sonnenbädern diskutiert (63).
Trotz der vielfältigen Vermutungen muß man jedoch feststellen, daß weitere Forschungen auf diesem Gebiet notwendig sind, um eine genaue Abklärung zu erbringen (3, 10, 33, 46, 62, 72, 87).

1.4.2 Mögliche rassische Zusammenhänge

Wie schon im vergangenen Kapitel erwähnt, sind farbige Personen mit Ausnahme der palmo-plantaren Melanome insgesamt viel seltener von malignen Melanomen befallen (106), in den USA 6-7mal seltener (90).
Vergleichende Untersuchungen in Südafrika und Israel kamen zu dem Ergebnis, daß Weiße eine dreimal so hohe Sterblichkeit an malignen Melanomen aufweisen als Farbige, wobei Asiaten am wenigsten betroffen sind. Nichtsdestoweniger treten maligne Melanome auch bei Farbigen auf, jedoch sind sie dann meist an den Fußsohlen, unter den Zehennägeln und an Schleimhäuten (56) lokalisiert.
Dies legt den Schluß nahe, daß weniger pigmentierte Hautareale häufiger betroffen sind; dies würde auch mit der Tatsache übereinstimmen, daß helle Personen an Melanomen häufiger erkranken.
Erwähnt sei noch in diesem Zusammenhang, daß Personen mit roten oder blonden Haaren, hellblauen oder hellgrauen Augen ebenfalls häufiger als im statistischen Durchschnitt an malignen Melanomen erkranken.
Zusammenfassend stellt sich heraus, daß die Chancen, an einem malignen Melanom zu erkranken, um so größer sind, je geringer die Pigmentierung ausgeprägt ist (38, 72, 98).

1.4.3 Familiäre Häufungen

In der Fachliteratur gibt es Beschreibungen von Familien, bei denen maligne Melanome gehäuft aufgetreten sind. Auffallend ist dabei, daß das maligne Melanom öfters als andere Krebsarten bei mehreren Familienmitgliedern zu finden ist. Clark et al. beschreiben 34 Fälle von Familien, bei denen mehrere Mitglieder an malignem Melanom

erkrankten. Trat ein malignes Melanom bei einem Elternteil auf, so wurde mindestens eines der Kinder ebenfalls krank. Direkte genetische Beweise bzw. Kriterien für genetische Risikofaktoren sind bisher jedoch nicht gefunden worden. Man kann aber davon ausgehen, daß Verwandte ersten Grades ein 1,7mal häufigeres Erkrankungsrisiko haben als die Normalbevölkerung (41). Der Altersgipfel der Erstmanifestation lag bei Personen mit unauffälliger Familienamnamnese um vier Jahre höher (41). Es fiel hier allerdings auf, daß der Stamm öfters und die oberen Extremitäten seltener als im Normalfall befallen waren. Alle Fälle erreichten Invasionstiefe (Level) III nach Clark. Besonders das oberflächlich spreitende Melanom scheint unter dem Aspket der familiären Häufung eine besondere Rolle zu spielen, da es doppelt so oft wie im Normalfall aufgetreten ist.
Wegen der geringen Fallzahl sollten allgemeine Schlußfolgerungen daraus jedoch nicht unbedingt abgeleitet werden.

Die befallenen Personen zeigten häufiger multiple Primärtumoren. In diesem Fall sank dann der Erkrankungsgipfel erneut signifikant.
Bei Frauen lag dieser dann bei 35 Jahre. Männer wiesen häufiger multiple Primärtumoren auf als Frauen. Prognostisch gesehen ergab sich, daß die "vererbten" Melanome eine bessere Oberlebenschance aufwiesen als die Normalfälle, möglicherweise dadurch bedingt, daß die Invasionstiefen IV und V nicht vorhanden waren. Inwieweit Nävuszellnävi bei der Entstehung von "erblichen" malignen Melanomen maßgebend sind, ist unklar, jedoch scheinen atypische Nävi (84) eine Rolle zu spielen. Auffällig ist ihre gehäufte Lokalisation am Stamm, wo auch die "vererbten" Melanome untypischerweise häufiger auftreten. Im Unterschied zu normalen Nävuszellnävi sind atypische oder sogenannte dysplastische Nävi im Durchmesser größer, zei-

gen eine atypische Melanozytenhyperplasie und außerdem eine stärkere lymphohystiozytäre Zellinfiltration (41, 54, 5, 65, 72, 97).
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Morbiditätsrate größer als im statistischen Durchschnitt ist, wenn eines der Familienmitglieder bereits an einem malignen Melanom erkrakt ist. Das maligne Melanom tritt dann zwar früher auf (etwa 4 Jahre) und auch eher gehäuft am Stamm, die Letalitätsrate ist aber möglicherweise geringer.

1.4.4 Hormonelle Aspekte

Obwohl Frauen weltweit am malignen Melanom häufiger erkranken als Männer, ist deren relative Sterblichkeit dennoch geringer. Mögliche Gründe dafür wäre ein früherer und häufigerer Gang zum Arzt (Pack 1962, Mastrangelo 1979), ein eventuell größerer Anteil an Melanomen mit der Invasionstiefe II nach Clark(Smith 1976, McBride 1976) im Gegensatz zu Männern, welche häufiger Invasionstiefen III und IV haben, sowie benignere Melanomarten als bei Männern, die häufig noduläre Melanome aufweisen (Briele, Das Gupta 1979).
Inwieweit die niedrigere Sterblichkeit bei Frauen hormonell bedingt sein könnte, ist noch unklar.
Eindeutige Zusammenhänge zwischen dem Blutspiegel weiblicher Hormone und dem malignen Melanom sind zwar nicht festgestellt worden, dennoch zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, daß Frauen vor der Menopause weniger häufig erkranken als danach. Zugleich hatten Patienten mit Erstmanifestation vor der Menopause eine bessere Prognose. Auffällig ist jedoch der Widerspruch, daß Frauen vor dem Klimakterium einen höheren Hormonspiegel an Östrogenen aufwiesen, andererseits Östrogentherapien bei Patien-

tinnen mit malignem Melanom und bei Männern, die zugleich an einem Prostatakarzinom leiden, sich als nicht vorteilhaft herausstellte (15, 16, 68, 72). Ferner hat sich gezeigt, daß Multipara unter 50 Jahre einen niedrigeren Befall an malignen Melanomen hatten, und zwar nahm die Morbiditätsrate mit zunehmender Schwangerschaftshäufigkeit ab. Umgekehrt nahm die Oberlebenszahl mit zunehmender Schwangerschaftsanzahl zu. Waren die Patientinnen älter als 50 und somit im Klimakterium oder postklimakterisch konnten diese oben erwähnten Zusammenhänge nicht mehr festgestellt werden (52, 53).
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Chance an einem malignen Melanom zu erkranken, postklimakterisch steigt, Frauen, die jedoch in jüngeren Jahren am malignen Melanom erkranken, eine bessere Prognose haben.
Diese Erscheinungen lassen einen Zusammenhang zwischen malignem Melanom und weiblichem Hormonspiegel als möglich erscheinen.

1.4.5 Weitere Hypothesen zur Genese

Aus dem Vorangegangenen läßt sich ersehen, daß bei der Ätiologie bzw. Genese des malignen Melanoms das Sonnenlicht, rassische Zusammenhänge, genetische und hormonelle Aspekte eine Rolle spielen können.
Inwieweit andere Faktoren wie traumatische oder Umwelteinflüsse in Betracht gezogen werden können, müßte noch genauer geklärt werden.
Vor allem bei Melanomen an den Fußsohlen, die gehäuft bei schwarzen Völkern vorkommen, könnten Traumata und die Genese des malignen Melanoms zusammenhängen, da unterentwickelte schwarze Völker gehäuft barfuß gehen und sich dadurch eher Verletzungen zuziehen können (100). Umge-

gekehrt wurden bei schwarzen Bevölkerungsgruppen, die Schuhe tragen, weniger Melanome an den Plantae gefunden (68, 72).
Polychlorierte Biphenyle (5) sowie andere Petrochemikalien (13) werden auch in Zusammenhang mit der Entstehung des malignen Melanoms gebracht.
Xeroderma Pigmentosum und immunologische Faktoren könnten ebenfalls eine Rolle in der Karzinogenese spielen (41). Es ist auffällig, daß Patienten mit Xeroderma Pigmentosum signifikant häufiger am malignen Melanom erkranken. Man nimmt an, daß DNS-Schäden, die nicht repariert werden, dafür verantwortlich sind. Erwähnt sei jedoch noch einmal, daß alle diese Zusammenhänge nur fraglich sind und weiterer Abklärung bzw. Verifizierung bedürfen.

1.5 Klinik

1.5.1 Klassifikation

Bei der heute international anerkannten Klassifikation der malignen Melanome werden nur Pigmentzelltumoren berücksichtigt, deren infiltratives Wachstum zumindest das Stratum papillare erreicht hat. Es existiert kein typisches Melanom bezüglich Größe, Farbe, Lokalisation, Tiefenausdehnung etc. Trotzdem lassen sich bestimmte Formen unterscheiden, die eine Klassifikation ermöglichen. Nach Clark et al. unterscheidet man heute vier histogenetische Haupttypen, die sich wesentlich histologisch durch eine verschiedenartige Randpartie, aber auch klinisch durch andersartige Bilder unterscheiden lassen (17, 45, 73).

a) Lentigo-maligna Melanom (LMM)
b) Superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)

c) Noduläres Melanom (NM)
d) Akrolentiginöses Melanom (ALM)

a) Lentigo-malign Melanom (LMM)

Bekanntlich ist die Lentigo-maligna eine Praekanzerose, die langsam wächst und ein malignes Stadium sogar erst nach Jahren oder Jahrzehnten erreichen kann. Anfangs handelt es sich um einen gleichmäßigen gelb-braunen bis dunkelbraunen Fleck, welcher relativ gleichmäßig gefärbt ist. Bei weiterer Entwicklung entsteht ein netzförmiges verschiedenfarbiges (bräunliches) Muster, das am Rand unscharf pigmentiert ist.
Das Neoplasma erreicht eine Größe von 2-7 cm. Treten dann Knötchen und Infiltrate dazu, hat sich ein malignes Melanom entwickelt (LMM).
Zu Beginn der Erkrankung sieht man eine intraepidermale Zellvermehrung. Von einem invasiven Wachstum spricht man erst nach Durchbrechung der Basalmembran. Histologisch lassen sich in fortgeschrittenen Stadien spindelförmige Melanozyten vermengt mit melaninbeladenen Makrophagen feststellen. Die Tumorinvasion erfolgt wie beim nodulären Melanom in vertikaler Richtung, der Rand ist dabei unscharf begrenzt.

b) Superfiziell-spreitendes Melanom (SSM)

Nach Clark et al. hat das SSM zwei verschiedene Wachstumsphasen. Es wächst zunächst in situ, also intraepidermal, primär in horizontaler Richtung. Später entstehen Sekundärknötchen (vertikales Wachstum) durch invasives Wachstum. Prognostisch gesehen ist das horizontal wachsende Melanom wahrscheinlich günstiger. Im Anfangsstadium reicht die Farbpalette von gelbbraun über braun bis schwarz. Im weiteren Verlauf bilden sich dann verschiedenste Blau- und Rottöne. In der Mitte des Tumors sind häufig graue

oder weiße Regressionszonen zu sehen. Die Ränder sind scharf und kleinbogig begrenzt und im Gegensatz zum LMM erhaben. Bei Beginn des vertikalen Wachstums, das meist kuppelförmig fortschreitet, ist die Prognose bereits sehr erst, da in diesem Stadium Metastasen nicht mehr ausgeschlossen werden können. Reste des ursprünglichen SSM sind jedoch auch in diesem Stadium noch erkennbar.

c) Noduläres Melanom (NM)

Im Gegensatz zu allen anderen Typen wächst das NM von Anfang an vertikal-invasiv und im allgemeinen relativ schnell (Wochen bis einige Monate). Durch das schnelle Wachstum werden die Lymphknoten recht bald in das Krankheitsgeschehen miteinbezogen und es kommt somit frühzeitig zur Metastasenbildung.
Eine frühe Diagnose ist daher - obwohl bekanntermaßen schwierig - von großer Bedeutung. Die Schwierigkeit der Früherkennung besteht nämlich darin, daß es einerseits schnell wächst, andererseits öfters Ähnlichkeit mit benignen Hautläsionen haben kann.
Beim Primärknoten handelt es sich um ein erhabenes halbkugelförmiges Gebilde, welches gestielt oder ungestielt, ulzerierend oder nicht ulzerierend sein kann, meistens eine einheitliche Farbe aufweist (braun, dunkelbraun, schwarz) und scharf begrenzt ist.
Noduläre Melanome können auch in amelanotischen Formen auftreten. Sekundärknoten weisen gehäuft rötiliche Farbvarianten auf.

d) Akrolentiginöses Melanom (ALM)

Es handelt sich hierbei um Melanomtypen mit akraler Lokalisation und einem lentiginösen Anteil am Rand. Dieser Typ tritt relativ häufig bei dunkel pigmentierten Rassen auf.

Wie alle Melanome verursachen sie sehr oft keine subjektiven Beschwerden. Die Prognose des ALM ist relativ schlechter als die der LMM und SMM (66).

1.5.2 Lokalisation

Melanome können grundsätzlich an jeder Körperstelle auftreten. Verschiedene Statistiken in Deutschland und anderen Ländern haben jedoch übereinstimmend herausgefunden, daß bestimmte Lokalisationen bevorzugt betroffen sind. Bei Männern ist es der Stamm, bei Frauen die unteren Extremitäten. Bei Frauen werden dann in abnehmender Reihenfolge die oberen Extremitäten, Stamm, Kopf und Hals befallen; bei Männern läßt sich keine solche Lokalisationshäufigkeit erkennen. Es fanden sich nämlich unterschiedliche Ergebnisse bei den verschiedensten amerikanischen und deutschen Studien (66, 72, 76).
Melanome der Schleimhaut sind als Melanomvarianten anzusehen.
Am Auge (Chorioidea) sind sie die häufigsten malignen Augenerkrankungen (50). Die Sterblichkeit bei Augenmelanomen (Melanosarkomen) ist sehr hoch und liegt bei ca. 65 % (50).
Melanome der Mundschleimhaut sind insgesamt seltener als die der Augenschleimhaut und entstehen auf vorher unbeschädigter Haut oder auf schon vorhandenen Pigmentflekken (Melanoplakien). Sie sitzen dann meist auf der Unterlippe (11, 88).
Andere - allerdings sehr seltene - Varianten kommen noch im Bereich der weiblichen und männlichen Anorektalregion und Geschlechtsteile, fernerhin im Bereich der Urethra und den Bronchien vor. Innere Organe und das ZNS sind ebenfalls sehr seltene Melanomlokalisationen (40).

1.5.3 Alter

Prinzipiell können Melanome in jedem Alter auftreten, jedoch wird die Gruppe der 30-60jährigen (44), insbesondere der 45-55jährigen bevorzugt.
Die häufigste Melanomart, das SSM hat sein Erscheinungsmaximum in dieser Zeitspanne (105).
Melanome am Auge scheinen das höhere Lebensalter zu bevorzugen, nämlich das Alter zwischen 60-90 Jahren (40).
Vergleichende Untersuchungen in der Altersgruppe von 0-30 Jahren haben ergeben, daß es sich bei Neugeborenen meist um Sekundärtumoren handelt, die von der Mutter abstammen und die Placentarschranke passiert haben; dies ist jedoch nicht immer der Fall. Es sind nämlich auch Primärtumoren bei Neugeborenen beschrieben worden. Die Inzidenz nimmt, sowohl bei der männlichen als auch bei der weiblichen Bevölkerung ab dem 12. Lebensjahr zu (14).

1.5.4 Geschlecht

Verschiedene Studien in mehreren Ländern haben übereinstimmend herausgefunden, daß Frauen absolut gesehen häufiger an malignem Melanom erkranken, und zwar in einem Verhältnis von 1,5 : 1. Es gibt jedoch Gebiete, wie z.B. in Südafrika, in denen Männer häufiger von der Krankheit befallen sind (68).

1.5.5 Typenhäufigkeit

Alle Untersuchungen bezüglich dieser Frage haben übereinstimmend herausgefunden, daß das SSM und das NM die häufigsten Melanomarten sind; wobei das SSM wahrscheinlich

doch eine leichte Vorherrschaft hat. Es folgten das LMM und als seltenster Typ das ALM.
Ein geringer Prozentsatz konnte nicht genau klassifiziert werden und gilt als Seltenheit (43, 77).

Tab. 1
Übersicht klinischer Daten beim malignen Melanom bezogen auf Klassifikation, Lokalisation, Alter, Geschlecht und Typenhäufigkeit. Variationen vor allem in der Lokalisation sind bekannt (75).

Klassifikation	: a) Lentigo-maligna Melanom	
	b) Superfiziell-spreitendes Melanom	
	c) Noduläres Melanom	
	d) Akrolentiginöses Melanom	
Lokalisation	: Männer	Frauen
In abnehmender	Stamm	untere Extremität
Häufigkeit	Kopf	obere Extremität
	Hals	Stamm
	obere Extremität	Kopf
	untere Extremität	Hals
Alter	: Jedes Alter, Gipfel: 45-55 Jahre	
Geschlecht	: Frauen : Männer 1,5 : 1	
Typenhäufigkeit:	SSM > NM > LMM > ALM	

1.6 Histologie

Das wichtigste Kriterium bei der Beurteilung der Diagnose und Prognose des malignen Melanoms stellt die Histopathologie dar.
Dabei sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen: Invasionstiefe (Level), Tumordicke, Mitoseindex, Gefäßinvasion, Ulzeration, Zelltyp, Pigmentgehalt, Entzündungsreaktion und prognostischer Index. Diese Kriterien haben jedoch nicht die gleiche prognostische Wertigkeit. So hat z.B. der Zelltyp eine geringere Aussagekraft, die Invasionstiefe eine höhere und die Tumordicke und prognostischer Index eine sehr hohe Wertigkeit.

1.6.1 Invastionstiefe (Level)

Das heute international anerkannte Schema nach Clark et al. (1969) unterteilt das maligne Melanom in fünf Invasionstiefen (Levels):

Level I : Alle Tumorzellen befinden sich oberhalb der Basalmembran, d.h., das Melanom ist auf die Epidermis beschränkt (Melanoma in situ).

Level II : Tumorzellen durchbrechen die Basalmembran und dringen in den Papillarkörper ein.

Level III : Tumorzellen erreichen das Stratum papillare und füllen den Papillarkörper aus.

Level IV : Tumorzellen dringen in das Stratum reticulare ein.

Level V : Tumorzellen infiltrieren das subkutane Fettgewebe.

Je nach Level haben die Tumoren eine verschiedene Prognose. Allen und Spitz haben schon (1953) herausgefunden, daß oberflächlich liegende flache Tumoren eine bessere Prognose haben als tiefwachsende. Mit zunehmend höherem Level ergeben sich niedrigere Oberlebensraten oder höhere Metastasenraten (89).

1.6.2 Tumordicke

Die Tumordicke hat für die Prognose des malignen Melanoms eine überragende Bedeutung. Im Gegensatz zur Invasionstiefe ist man bei ihrer Bestimmung weniger individuellen und subjektiven Schwankungen ausgesetzt. Man bestimmt die Tumordicke mit einem zu diesem Zweck geeichten Mikroskop (Breslow 1975), indem man die maximale vertikale Distanz zwischen oberster und unterster zu findender Tumorzelle in einem malignen Melanom in mm mißt.
Verschiedene Autoren haben sich mit der Wichtigkeit der Tumordicke auseinandergesetzt und deren prognostische Aussagekraft auch belegt (8, 34, 96). Eine wichtige Voraussetzung - vor allem für die Bestimmung der Tumordicke, als auch für den Level und Mitoseindex - ist das Vorhandensein eines Schnittpräparates an der dicksten Stelle des Tumors.
Serien- und Stufenschnitte erwiesen sich daher als besonders nützlich.

1.6.3 Mitoseindex

Ein sicherlich wichtiges Kriterium bei der Prognosebeurteilung des malignen Melanoms ist die mitotische Aktivität des Tumors.

Wir beziehen uns hier auf den Mitoseindex nach Schmoeckel et al. (17, 82). Dabei handelt es sich um die Anzahl von Mitosen/mm² bei einer mikroskopischen Vergrößerung von 1:40. Nekrotische Areale werden nicht berücksichtigt. (Zur genaueren Bestimmung des Mitoseindex siehe Kap. Material und Methoden.)

1.6.4 Gefäßinvasion

Bei der Mehrheit aller malignen Melanome ist eine Gefäßinvasion durch Tumorzellen nicht auszumachen. Möglicherweise liegt dies daran, daß Serienschnitte nicht vorliegen. Eine Korrelation zwischen Gefäßinvasion und Tumordicke wird diskutiert (17, 72). Liegen Gefäßeinbrüche vor, so sind die Oberlebenschancen gering. Die Gefäßinvasion ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor, sollte sie mikroskopisch nachgewiesen werden können. Eine fehlende Gefäßinvasion sagt dagegen prognostisch nicht viel aus.

1.6.5 Ulzeration

Bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes spielt auch die Ulzeration für die Prognose eine negative Rolle (25, 27, 35). In ihren Untersuchungen fanden Balch et al. heraus, daß Ulzerationen die Oberlebenschancen beträchtlich verminderten (6). Ulzerierte Melanome waren insgesamt dicker, jedoch hing die Prognose nicht von der Dicke der Ulzeration, sondern von deren Ausbreitung (6) ab. Besonders bei malignen Melanomen des Anektoralbereiches findet man häufig Ulzerationen (104).

1.6.6 Zelltyp

Beim malignen Melanom unterscheidet man folgende Zelltypen:
Epitheloidzellen, Spindelzellen, Globoidzellen, lymphozytenartige Zellen und sehr selten Ballonzellen.
In einem Tumor kann ein Zelltyp überwiegen, meistens handelt es sich jedoch um eine Mischung von verschiedenen Zellarten. Am häufigsten sieht man Eptheloidzellen; es handelt sich dabei um relativ große Zellen mit einem großen, scharf begrenzten, vesikulären Kern mit reichlich Zytoplasma.
Eine ähnliche Struktur haben auch die Spindelzellen, wobei die Nuclei dieser Zellen im Gegensatz zu den Epitheloidzellen einen dichteren Chromatingehalt haben. Sie liegen meistens in einer faszikulierenden Form oder lagern sich parallel aneinander. Auch Globoidzellen können innerhalb eines Melanoms dominieren.
Ihre Kerne sind kompakt und die Nucleoli sind nicht so stark eosinophil wie die der Epitheloidzellen (59). Häufig findet man Vakuolen innerhalb der Kerne. Diese kommen meist einzeln vor und beanspruchen einen großen Teil des Kerns für sich. Ihre Anwesenheit spricht für das Vorhandensein eines Melanozytentumors, wobei man aber keine Aussage über der Dignität machen kann (59). Daraus ergibt sich, daß der Zelltyp bei der prognostischen Beurteilung nur eine relativ untergeordnete Rolle spielen kann.

1.6.7 Pigmentgehalt

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß gut ausdifferenzierte Tumoren in der Regel eine bessere Prognose aufweisen

als undifferenzierte. Bei den malignen Melanomen unterscheidet man zwischen melaninhaltigen Tumoren - diese bilden die große Mehrzahl - und amelanotischen malignen Melanomen.
Es hat sich nun herausgestellt, daß amelanotische maligne Melanome undifferenzierte Tumoren sind. Statistisch haben Patienten, die einen amelanotischen Tumor aufweisen oder deren Melanome amelanotische Anteile hatten, eine schlechtere Prognose. Daraus ließe sich folgern, daß mit zunehmendem Pigmentgehalt Tumoren differenzierter sind und somit eine bessere Prognose hätten (12).

1.6.8 Entzündungsreaktion

Wenn sich beim malignen Melanom eine Entzündungsreaktion bildet, was nicht immer der Fall ist, so liegt das Entzündungsinfiltrat entweder unterhalb des Tumors bzw. an seinem Randbereich. Das Infiltrat besteht meist aus Lymphozyten, Plasmazellen und Hystiozyten; Granulozyten sieht man weniger. Eine melanomspezifische Entzündung sieht man nicht. Stärkere Entzündungsreaktionen sieht man eher bei den SSM; auch flache und nicht noduläre Tumoren haben meist eine mittlere bis starke Entzündungsreaktion. Die Wertigkeit der Entzündung in prognostischer Hinsicht ist bis heute, trotz multivariabler Analysen (8, 34) noch nicht geklärt.

1.6.9 Prognostischer Index

Es wurden einige Versuche unternommen, prognostische Kriterien miteinander zu kombinieren. So haben Cochran et al. (9, 25, 64) prognostische Tabellen aufgestellt, in

denen verschiedene Kriterien miteinander kombiniert und je nach prognostischer Aussagekraft mit einer Konstanten multipliziert wurden. Vermutlich prognostisch aussagekräftiger als die Tumordicke allein erweist sich der prognostische Index. Dieser ergibt sich aus dem Produkt von Tumordicke und Mitoseindex. Der prognostische Index weist auch eine relativ niedrige Rate an falsch-positiven und falsch-negativen Werten auf und gilt daher als hartes prognostisches Kriterium beim malignen Melanom (82). Ebenfalls nützlich könnte sich der prognostische Index für die Beurteilung der weiteren Therapie herausstellen.

2. ZIELE

Aufbauend auf eine Arbeit von Schmoeckel et al (1980) mit 430 Melanompatienten im klinischen Stadium I sollen in dieser Dissertation folgende Gesichtspunkte, unter Berücksichtigung von 72 neuen Patienten diskutiert werden.

2.1 Prognostische Kriterien

Gibt es Unterschiede für die Prognose bei einer fünf- und achtjährigen Beobachtungsdauer?

Die bisher betrachteten Fälle waren nur bezüglich einer Fünf-Jahres-Rezidivfreiheit beziehungsweise bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens von Metastasen nach Diagnosestellung und Therapiebeginn untersucht worden. Der Krankheitsverlauf vieler Tumoren zeigt nach einer fünfjährigen Beobachtungszeit eine sogenannte "Stabilisierung". Nach Untersuchungen von Heite (1981) reicht für maligne Melanome eine Beobachtungszeit von fünf Jahren jedoch nicht aus, vielmehr seien acht Jahre dazu notwendig, da die Stabilisierung bei Melanompatienten sich frühestens nach sechs Jahren darzustellen beginnt.
Es stellte sich daher die Frage, ob bei einer achtjährigen Untersuchungsperiode unter Anwendung der gleichen bereits bekannten prognostischen Kriterien wie Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index unterschiedliche Ergebnisse ermittelt werden, verglichen mit einer fünfjährigen Beobachtungsdauer. Es könnten sich dann eventuell Änderungen in der ambulanten und oder in der stationären Behandlung ergeben.

2.2 Tumordicke und Mitoseindex

Besteht eine Abhängigkeit?

Bei der Tumordicke und Mitoseindex handelt es sich um prognostische Parameter, bei denen öfters der Eindruck entsteht, daß sie möglicherweise miteinander korrelieren.

Sollte sich nun herausstellen, daß die Tumordicke vom Mitoseindex und umgekehrt abhängig ist, so könnte man sich, z.B. bei Screening-Methoden, die Bestimmung von einem dieser beiden Parameter ersparen, was natürlich weniger zeitaufwendig wäre.

2.3 Mitoseindex

Verändert sich seine prognostische Aussagekraft bei der Untersuchung mit einem 100er Objektiv?

Bekanntlich wurde der Mitoseindex mit einem 40er Objektiv untersucht. Wir fragten uns daher, ob man mit dem 100er Objektiv fragliche Mitosen (Horizontalschnitte und dergleichen) nicht besser und eindeutiger erkennen könnte. Daraus würde sich dann die praktische Frage ergeben, ob dadurch nicht die prognostische Aussagekraft erhöht wird. Diese Überlegungen führten dann zu vergleichenden Untersuchungen mit dem 100er Objektiv, deren Ergebnisse in einem späteren Kapitel dargestellt sind.

2.4 Melanommetastasen

Wann treten sie auf? Sind die prognostischen Kriterien bei Früh- und Spätmetastasen die gleichen?

Weiter befaßt sich diese Arbeit mit der Frage, wann Melanommetastasen nach Diagnosestellung beziehungsweise nach Therapiebeginn auftreten und nach welcher Zeit die befallenen Patienten daran sterben.
Zusätzlich soll herausgefunden werden, ob die prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index sich bei Früh- und Spätmetastasen unterscheiden und ob daher der Zeitpunkt der Metastasierung vorausgesehen werden könnte.
Diese Frage ist ebenfalls wichtig im Hinblick auf Prophylaxe und Therapie. Außerdem müßte man dann feststellen können, wie sich Früh- und Spätmetastasen voneinander rechtzeitig unterscheiden ließen. Ebenfalls in diesem Zusammenhang läßt sich die Relevanz dieser Frage ermessen, welche Verlaufskontrollen bei dieser Erkrankung notwendig wären.

3. MATERIAL UND METHODEN

In dieser Arbeit wurden 502 an primärem malignen Melanom im klinischen Stadium I erkrankte Patienten rückwirkend untersucht.
Fälle, die vorbestrahlt waren, wurden ausgeschlossen, da die mitotische Aktivität in diesen Fällen möglicherweise verfälscht worden wäre. Histologische Schnitte, die den Tumor nicht im Zentrum trafen oder solche, die im Schnitt zuviel Melanin enthielten, so daß die Zählung der Mitosen unsicher wurde, sind ebenfalls nicht berücksichtigt worden. Weitere Fälle, die ebenfalls nicht diskutiert wurden, waren solche, die eine zu große Diskrepanz zwischen klinischem und histologischem Befund zeigten.
Serienschnitte lagen nie vor.
Einzeldaten der Melanompatienten stellte die Arbeitsgemeinschaft "Maligne Melanome der Deutschen Forschungsgemeinschaft" (Leitung: Prof. Dr. med. Heite) zur Verfügung.

3.1 Vorgehen bei der Bearbeitung der Frage, gibt es Unterschiede für die Prognose bei fünf- und achtjähriger Beobachtungsdauer?

Es wurden 284 Patienten, 142 mit einer achtjährigen Rezidivfreiheit und 142 mit späterem Exitus an Melanommetastasen bezüglich der Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostistischem Index untersucht. Zusätzlich wurde ein qualitativer Vergleich der prognostischen Kriterien rechnerisch und tabellarisch dargestellt. Anschließend wurden die Ergebnisse jeweils mit schon bekannten Werten von fünfjährigen Beobachtungsperioden verglichen, um eventuelle Unterschiede in der Aussagekraft von prognostischen Kriterien herauszufinden.

3.1.1 Invasionstiefe (Level)

Die Invasionstiefe wurde in den klassischen fünf Levels nach Clark et al. (1969) unterteilt. Da in unserer Serie in situ Melanome ausgeschlossen wurden, beginnt unsere Untersuchung mit der Invasionstiefe II.

3.1.2 Tumordicke

Diese wurde als maximale vertikale Entfernung in mm zwischen oberster und unterster zu findender Tumorzelle in einem malignen Melanom definiert. Dies entspricht weitgehend der Definition von Breslow (1975), bei der die Entfernung zwischen Stratum granulosum und unterster Tumorzelle gemessen wird.

3.1.3 Mitoseindex

Der Mitoseindex wird definiert als die maximale Anzahl von Mitosen/mm^2. Dabei sollte eine Fläche zwischen minimal 1 bis maximal 1,5 mm^2 untersucht werden. Zuerst wird bei kleiner Vergrößerung (1 : 25) ein Areal mit vielen Mitosen ausfindig gemacht und dann wird bei einer Vergrößerung von(1 : 40)nach Mitosen in 10 zusammenhängen Gesichtsfeldern gesucht. Die Mitosenanzahl wurde an mehreren Stellen des Präparates bestimmt und der höchste Wert wurde dann als Mitoseindex von πr^2 (r = Radius eines Gesichtsfeldes) errechnet.

3.1.4 Prognostischer Index

Dieser wird definiert als Produkt von Tumordicke und Mitoseindex.

3.1.5 Qualitätsvergleich

Der Qualitätsvergleich dient dazu, das Kriterium mit der größten prognostischen Aussagekraft im Vergleich zu ermitteln. Hierbei wird nach der Formel

$$\frac{x + y}{S} \times 100$$

gerechnet. Die Summe (S) der falsch-negativen und falsch-positiven Fälle bezieht sich prozentual auf die Gesamtzahl der untersuchten Fälle. Als falsch-negative Fälle gelten solche mit guter Prognose, d.h. einer Invasionstiefe II-III, einer Tumordicke von weniger als 2,1 mm, einem Mitoseindex von weniger als 4,1 mit/mm², einem prognostischen Index unter 12,1 und mit späteren Metastasen. Falsch-positive Werte waren: Invasionstiefe IV und V, Tumordicke mehr als 3,0 mm, Mitoseindex > 4,0 mit/mm², prognostischer Index > 12,0 und ohne spätere Metastasen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß ein prognostisches Kriterium um so aussagekräftiger ist, je kleiner die Summe der falsch-negativen und falsch-positiven Werte ist.

3.2 Vorgehen bei der Bearbeitung der Frage: Gibt es eine Abhängigkeit zwischen Tumordicke und Mitoseindex?

Zu diesem Zweck wurden 100 Melanomfälle mit und 100 Fälle ohne Metastasen für eine Dauer von mindestens fünf Jahren bezüglich einer eventuellen Abhängigkeit zwischen den prognostischen Kriterien Tumordicke und Mitoseindex untersucht.
Um den Zusammenhang darzustellen, wurden die Ergebnisse für beide Fälle in Mehrfeldertafeln gegeneinander aufgetragen. Die eventuelle Abhängigkeit beider Kriterien - Tumordicke und Mitoseindex - wurde durch den χ^2-Test für eine Irrtumswahrscheinlichkeit Q = 0,001 dargestellt. Die Anzahl der Freiheitsgrade für beide Mehrfeldertafeln betrug 16 (24).
Weiterhin wurde für beide Fälle der Mittelwert des Mitoseindex bei zunehmender Tumordicke berechnet und graphisch dargestellt.

3.3 Vorgehen bei der Bearbeitung der Frage: Ändert sich die prognostische Aussagekraft des Mitoseindex bei der Untersuchung mit einem 100er Objektiv?

Hundertachtzehn Fälle wurden jeweils an der gleichen Stelle mit einem 40er und einem 100er Objektiv mikroskopiert.

Die Untersuchung des Mitoseindex mit einem 40er Objektiv verlief wie unter 3.1.3 S. 30 beschrieben. Der gleiche Bereich wurde dann mit einem 100er Objektiv mit Ölimmersion ebenfalls bezüglich des Mitoseindex untersucht.

Um nun die gleiche Fläche wie beim 40er Objektiv mit dem 100er Objektiv untersuchen zu können, mußten 60 aneinan-

derhängende Gesichtsfelder betrachtet werden, da erst diese ein Areal von 1 - 1,5 mm² Präparatfläche ergeben. Auch in diesem Fall wurde die Fläche mit πr^2 (r = Radius eines Gesichtsfeldes) berechnet. Die jeweilige Tumordicke wurde dann ebenfalls wie in Kap. 3.1.2 S. 30 bestimmt. Aus dem Produkt von Mitoseindex und Tumordicke - jeweils im Vergleich mit dem 40er und 100er Objektiv - wurde dann der prognostische Index bestimmt.
Unsere Patienten unterteilten wir anschließend in drei Gruppen mit unterschiedlich hohem Metastasierungsrisiko.

Metastasierungsrisiko

Prognostisches Kriterium	niedrig	mittel	hoch
Invasionstiefe	II	III + IV	V
Tumordicke in mm	0 - 0,75	0,76 - 3,0	> 3,0
Mitoseindex in mit/mm²	0 - 2	2 - 10	> 10
Prognostischer Index	0 - 6	6 - 30	> 30

Um herauszufinden, ob eine statistische Signifikanz für die gefundenen Werte besteht, wurde jeweils ein χ^2-Test für den Mitoseindex und für den prognostischen Index durchgeführt.
Dabei wurde nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(|a \cdot d - b \cdot c|)^2 \cdot N}{(a + b) \cdot (c + d) \cdot (a + d) \cdot (b + c)} =$$

vorgegangen.
Da unsere Patientengruppe zu klein war, kam jeweils die

Kontinuitätskorrektur bzw. die Yates-Korrekturgleichung zur Anwendung.

$$\chi^2 = \frac{(|a \cdot d - b \cdot c| - \frac{N}{2})^2 \cdot N}{(a + b) \cdot (c + d) \cdot (a + d) \cdot (b + c)} =$$

Die Berechnung von a bis d wurde nach dem statistischen Chi^2 Standardverfahren durchgeführt:

Test zur Oberprüfung 100er Objektiv

Zu prüfender Test 40er Objektiv		richtig-positiv (+)	falsch-positiv (-)	
	(+)	a =	b =	a + b =
	(-)	c =	d =	c + d =
		a + c =	b + d =	Σ N =

3.4 Vorgehen bei der Bearbeitung der Frage: Wann treten Metastasen auf und unterscheiden sich die prognostischen Kriterien in ihrer Aussagekraft bei Früh- und Spätmetastasen?

Von 502 Patienten erhielten 240 (47,8 %) nach Diagnosestellung bzw. nach Therapiebeginn Metastasen.
Diese wurden bezüglich des zeitlichen Auftretens der Metastasen in Gruppen unterteilt. Wir hatten 169 (70,4 %) Patienten mit Frühmetastasen - d.h. Metastasen, die spätestens 24 Monate nach Diagnosestellung bzw. Therapiebe-

ginn aufgetreten waren - und 71 (29,6 %) Patienten mit Spätmetastasen. Bei beiden Gruppen wurden die prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index untersucht, um herauszufinden, ob zwischen diesen Kriterien und dem Auftreten von Früh- und Spätmetastasen ein Zusammenhang besteht, der sich statistisch verifizieren läßt. Dazu wurden die einzelnen Kriterien - abgestuft nach Metastasierungsrisiko (siehe 3.3) - jeweils in einer Tabelle gegen die Früh- und Spätmetastasen aufgetragen.

4. ERGEBNISSE EIGENER UNTERSUCHUNGEN

4.1 Prognostische Kriterien

Gibt es Unterschiede bei fünf- und achtjähriger Beobachtungsperiode?

4.1.1 Invasionstiefe (Level)

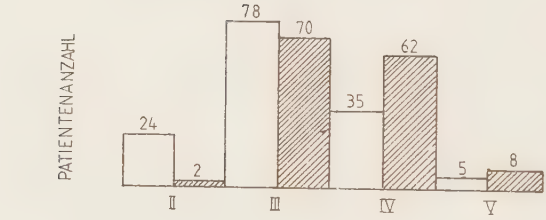
Die Einzelergebnisse der Untersuchung unter Berücksichtigung der achtjährigen Beobachtungsperiode finden sich in Tab. 2.
Wie die Tabelle zeigt, befinden sich die meisten Patienten, nämlich 245 (86,3 %) in den Levels III und IV. Davon verstarben 132 (53,9 %) an Melanommetastasen. Die restlichen 39 (13,7 %) der Patienten verteilten sich auf den Levels II und V; davon wiederum verstarben 10 (34,5 %) der Fälle an Metastasen.
Aus der Tabelle läßt sich mit zunehmender Invasionstiefe auch eine Zunahme der Metastasenhäufung erkennen. Ein leichter nicht zu erwartender Rückgang hat sich in unserer Serie bei der Invasionstiefe V herausgestellt. Außerdem fanden sich 39,4 % falsch-negative und falsch-positive Werte. Tabelle 2 A zeigt, wie sich die Metastasierung bezüglich der Invasionstiefe bei einer fünfjährigen Beobachtungsperiode verhält (Schmoeckel et al. 1980). So waren auch hier die meisten Patienten, nämlich 373 (87 %) in den Bereichen mit der Invasionstiefe III und IV zu finden. Die restlichen Patienten 57 (13 %) verteilten sich auf den Invasionstiefen II und V. Die Werte falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse liegen bei Schmoeckel et al. bei 39,3 %, was mit unserem Ergebnis von 39,4 %

übereinstimmt. Tab. 2 A demonstriert, daß die Metastasierungsrate mit zunehmender Invasionstiefe zunimmt.

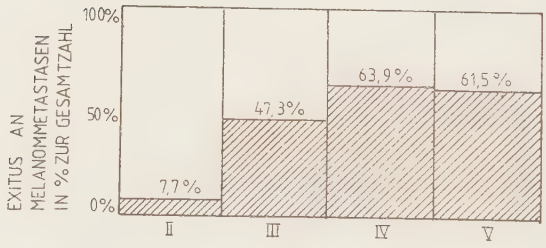
Ein Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Invasionstiefe bei einer fünf- und achtjährigen Beobachtungsdauer ist somit nicht feststellbar.

INVASIONSTIEFE

INVASIONS TIEFE	EXITUS AN MELANOM.	REZIDIV - FREI	%
II	2	24	7,7
III	70	78	47,3
IV	62	35	63,9
V	8	5	61,5
Σ	284		



Invasionstiefe



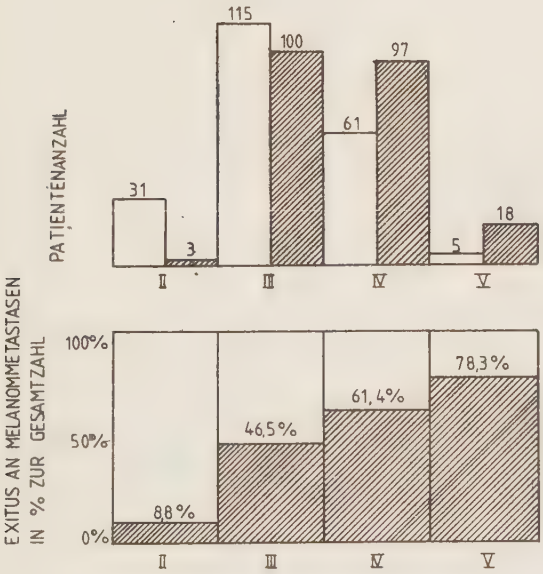
Invasionstiefe (nach Clark et al. 1969)

Tab. 2

Invasionstiefe (nach Clark 1969) und Exitus an Melanommetastasen bei 284 Fällen, davon waren 142 mindestens 8 Jahre lang rezidivfrei.
Mit zunehmender Invasionstiefe läßt sich ein Anstieg der Sterblichkeit an Metastasen (schraffierte Areale) verzeichnen.
Der Rückgang der Sterblichkeit bei Invasionstiefe V ist wohl auf die zu geringe Fallzahl zurückzuführen.
Der Wert falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse lautet 39,4 %.

INVASIONSTIEFE

INV. TIEFE	EXITUS AN MELANOM	REZ. FREI	%
II	3	31	8,8
III	100	115	46,5
IV	97	61	61,4
V	18	5	78,3
Σ	430		



Tab. 2 A

Invasionstiefe und Metastasierungsrate bei 430 Fällen mit malignem Melanom, davon 218 mit späteren Metastasen und 212 rezidivfrei für mindestens fünf Jahre. Mit zunehmender Invasionstiefe ist ein Anstieg der Metastasierungsrate (schraffierte Areale) zu verzeichnen.

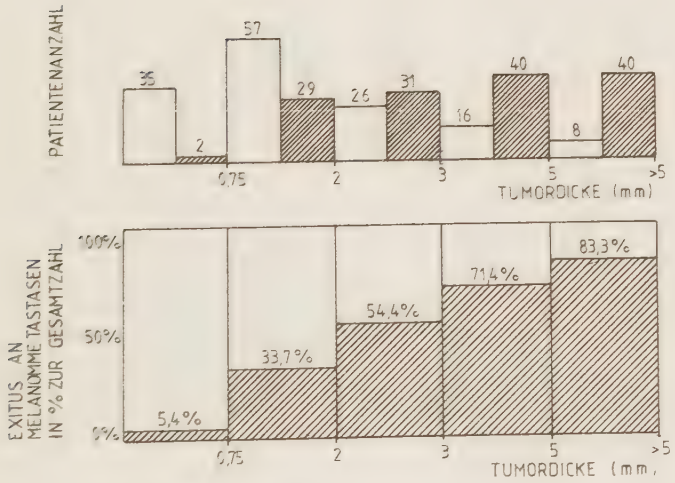
(Leicht modifiziert nach Schmoeckel et al. Der Prognostische Index beim malignen Melanom 1980.)

4.1.2 Tumordicke

Einzelergebnisse lassen sich aus Tab. 3 entnehmen.
Mit zunehmender Tumordicke ergab sich bei unserer Untersuchung für eine achtjährige Beobachtungsdauer eine ständige Zunahme der Sterberate an Melanommetastasen. Bei der relativ kleinen Tumordicke von unter 0,76 mm hatten wir "nur" zwei Patienten aus 37 mit späterem Exitus an Melanommetastasen; es ergibt sich also eine Sterberate von 7,4 %.
Bei 48 Fällen mit einer Tumordicke von mehr als 5 mm verstarben 83 % der betroffenen Patienten. In den dazwischen liegenden Bereichen haben wir bei 199 Patienten eine Sterberate von 99 (49,8 %).
Falsch-negative und falsch-positive Werte erhalten wir in 28,5 % aller Fälle.
Tabelle 3 A zeigt, wie sich die Tumordicke und die Metastasierungsrate bei einer fünfjährigen Beobachtungsdauer verhalten (Schmoeckel et al. 1980). Tumoren unter 0,76 mm Tumordicke metastasieren in 12 % aller Fälle.
Fälle mit einer Tumordicke von mehr als 5 mm metastasierten in 81 % der Fälle. In den dazwischen liegenden Bereichen lag die Metastasierungsrate bei 48 %. Mit Zunahme des prognostischen Parameters nimmt auch die Metastasierungsrate zu. Die Werte falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse lagen bei 27,7 %.
Insgesamt können wir keinen merklichen Unterschied im Verlauf der Entwicklung von Metastasen bezogen auf die Tumordicke bei einer acht- und fünfjährigen Beobachtungsperiode feststellen.

TUMORDICKE

TUMOR-DICKE	EXITUS AN MELANOM.	PEZ D V - FÄLLE	%
-0,75	2	35	5,4
2,0	29	57	33,7
3,0	31	26	54,4
5,0	40	16	71,4
>5,0	40	8	83,3
Σ	284		



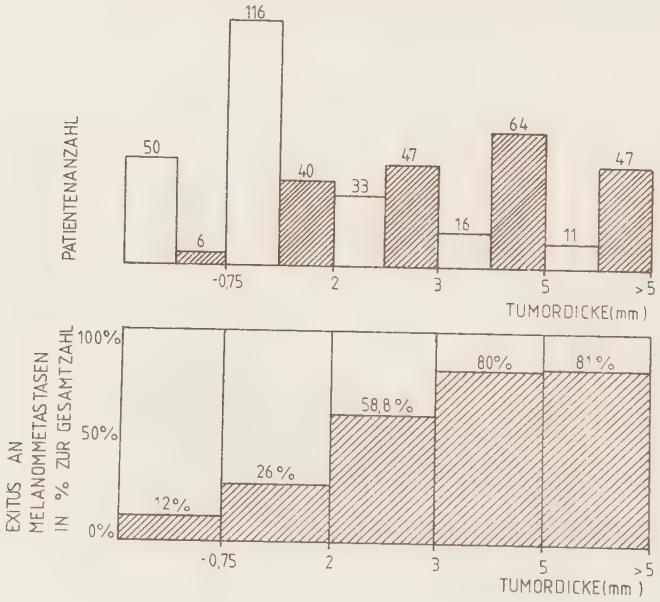
Tab. 3

Tumordicke gemessen als maximale vertikale Entfernung in mm zwischen oberster und unterster zu findender Tumorzelle in einem malignen Melanom, bei gleichem Kollektiv wie in Tab. 2.

Ein konsekutiver Anstieg der Fälle mit späterem Exitus an Melanommetastasen (schraffierte Areale) ist mit zunehmender Tumordicke feststellbar. Der Wert falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse lautet 28,5 %.

TUMORDICKE

TUMOR-DICKE	EXITUS AN MELANOM	REZIDIV-FREI	%
-0,75	6	50	12
2,0	40	116	26
3,0	47	33	58,8
5,0	64	16	80
>5,0	47	11	81
Σ	430		



Tab. 3 A

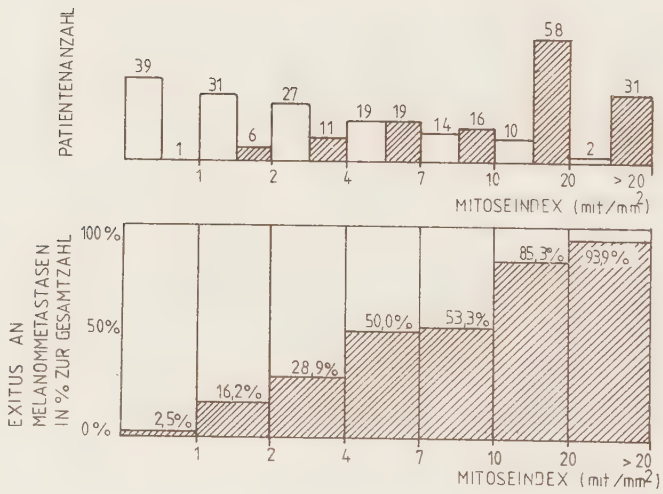
Tumordicke in mm (Breslow 1970) und Metastasierungsrate beim gleichen Patientenkollektiv wie in Tab. 2 A. Mit zunehmender Tumordicke ist auch ein Anstieg der Metastasierungsrate (schraffierte Areale) zu verzeichnen. (Leicht modifiziert nach Schmoeckel et al. 1980.)

4.1.3 Mitoseindex

Die Werte der Einzelergebnisse für eine achtjährige Beobachtungsdauer sind in Tab. 4 dargestellt. Tab. 4 A (Schmoeckel et al. 1980) zeigt die Ergebnisse für eine fünfjährige Beobachtungsperiode.
Beide Tabellen zeigen, daß mit Zunahme des prognostischen Kriteriums eine Zunahme der Metastasierungs- bzw. Sterberate feststellbar ist.
Bei einem Mitoseindex von 0- 1 mit/mm² hatten wir lediglich einen einzigen Patienten aus 40, was einem Wert von 2,5 % entspricht. Schmoeckel et al. erhält im Vergleich einen Wert von 8,5 %. Ab einem Mitoseindex von 4 mit/mm² ergab sich bei uns eine schlechte Prognose: 124 (73,4 %) aus 169 Patienten verstarben später an Melanommetastasen. Schmoeckel et al. erhält einen Wert von 74,2 % für den gleichen Bereich. Aus der Gesamtzahl der untersuchten Fälle ergeaben sich bei uns 22,9 % falsch-positive und falsch-negative Werte. Im Vergleich dazu liegt Schmoeckels Wert bei 23,5 %. Wie die Werte zeigen, kann man im Vergleich keine Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft bezogen auf den Mitoseindex bei einer fünf- und achtjährigen Beobachtungsperiode feststellen.

MITOSEINDEX

mit /mm^2	EXITUS AN MELANOM	REZIDIV - FREI	%
0-1	1	39	2,5
1-2	6	31	16,2
2-4	11	27	28,9
4-7	19	19	50,0
7-10	16	14	53,3
10-20	58	10	85,3
>20	31	2	93,9
Σ	284		

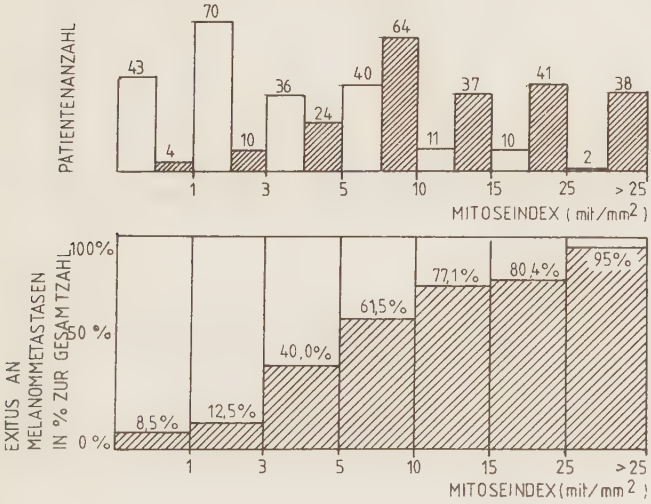


Tab. 4

Mitoseindex (Anzahl von Mitosen/mm²) und Exitus an Melanommetastasen (schraffierte Areale) beim gleichen Patientengut wie in Tab. 2.
Mit Zunahme des Mitoseindex ist auch eine Zunahme der Sterblichkeit an Melanommetastasen zu verzeichnen.
Der Wert falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse lautet 22,9 %.

MITOSEINDEX

mit/mm²	EXITUS AN MELANOM	REZIDIV-FREI	%
0-1	4	43	8,5
1-3	10	70	12,5
3-5	24	36	40,0
5-10	64	40	61,5
10-15	37	11	77,1
15-25	41	10	80,4
> 25	38	2	95
Σ	430		



Tab. 4 A

Mitoseindex (mit/mm²) und Metastasierungsrate beim gleichen Patientenkollektiv wie in Tab. 2 A. Mit Zunahme des Mitoseindex ist auch eine deutliche Zunahme der Metastasierungsrate feststellbar. (Nach Schmoeckel et al. 1980)

4.1.4 Prognostischer Index

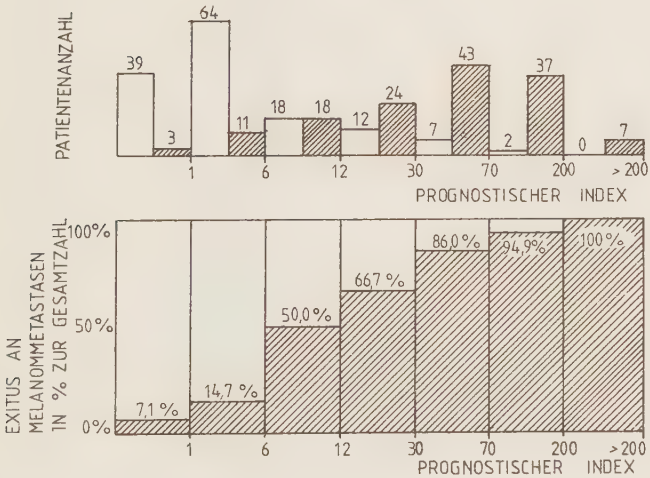
Die Werte der Einzelergebnisse für acht- und fünfjährige Beobachtungszeiten lassen sich aus den Tabellen 5 und 5 A (Schmoecke et al. 1980) ersehen.
Auch hier läßt sich mit Zunahme des prognostischen Kriteriums ein Anstieg der Sterblichkeit an Melanommetastasen bzw. ein Anstieg der Metastasierungsrate feststellen. Ein prognostischer Index unter 1 zeigt eine sehr niedrige Mortalität, nämlich 7,1 %. Schmoeckel et al. erhalten einen Fünfjahreswert von 5,4 %. Patienten mit einem prognostischen Index über 12 (13) haben eine sehr schlechte Prognose; von 132 Patienten verstarben 111 (84,1 %). Schmoeckels Wert lag bei 80,7 % für fünf Jahre. Im Bereich eines prognostischen Index' von 1-12 lag die Sterblichkeitsrate an Melanommetastasen bei 26,1 %. Schmoeckels Wert beläuft sich auf 28,7 %.

Der Wert falsch-negativer und falsch-positiver Ergebnisse für eine Achtjahresrate liegt bei 19 %, der Fünfjahreswert (Schmoeckel et al. 1980) beträgt 20,9 %.

Die gefundenen Ergebnisse zeigen keinen Unterschied im Vergleich bei einer Beobachtungsperiode von fünf bzw. acht Jahren.

PROGNOSTISCHER INDEX

PROGNOS INDEX	EXITUS AN MELANOM	REZIDIV-FREI	%
0-1	3	39	7,1
1-6	11	64	14,7
6-12	18	18	50,0
12-30	24	12	66,7
30-70	43	7	86,0
70-200	37	2	94,9
> 200	7	0	100,0
Σ	284		

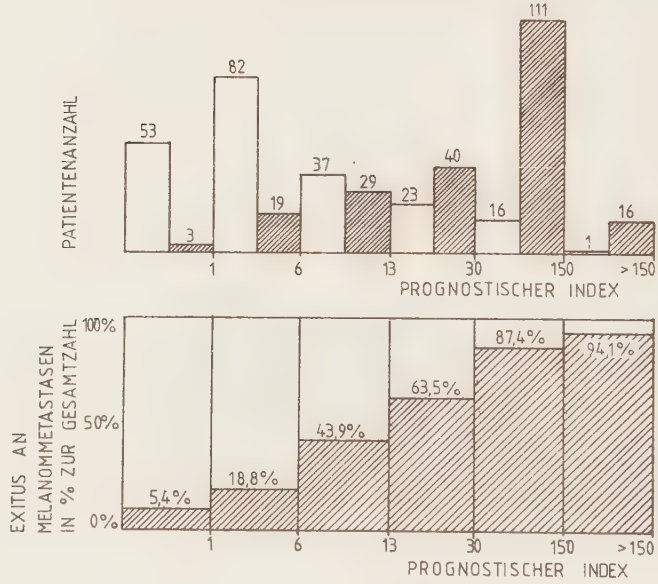


Tab. 5

Prognostischer Index und Exitus an Melanommetastasen bei den gleichen Patienten wie in Tab. 2. Mit Zunahme des prognostischen Index steigt auch die Sterblichkeitsrate an Melanommetastasen.

PROGNOSTISCHER INDEX

PROGNOST. INDEX	EXITUS AN MELANOM.	REZIDIV-FREI	%
0-1	3	53	5,4
1-6	19	82	18,8
6-13	29	37	43,9
13-30	40	23	63,5
30-150	111	16	87,4
>150	16	1	94,1
Σ	430		

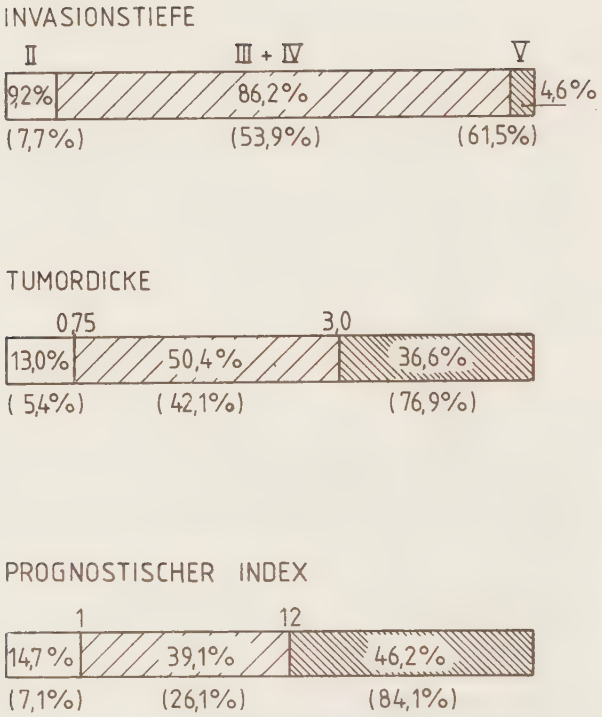


Tab. 5 A

Prognostischer Index und Metastasierungsrate beim gleichen Kollektiv wie in Tab. 2 A.
Auch hier ist ein Anstieg der Metastasierungsrate (schraffierte Areale) mit Zunahme des prognostischen Indexes deutlich zu erkennen (geringfügig modifiziert nach Schmoeckel et al. 1980).

4.1.5 Qualitätsvergleich

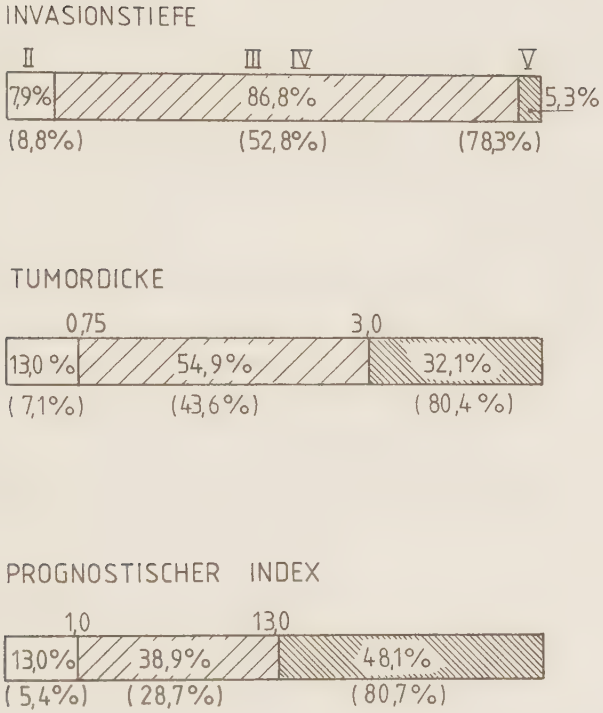
Tab. 6 zeigt die unterschiedliche Aussagekraft der prognostischen Kriterien, Invasionstiefe, Tumordicke und prognostischer Index für eine achtjährige Beobachtungszeit. Bei der Invasionstiefe haben wir in der sogenannten Grauzone (Invasionstiefe III und IV), in der sich 86,2 % aller Patienten befinden, eine Sterberate von 53,9 % an den Folgen der Tochtergeschwülste. Schmoeckel et al. (1980) erhielten für den gleichen Bereich jedoch nur für eine fünfjährige Beobachtungsperiode einen Wert von 52,8 % (Tab. 6 A). Bei der Tumordicke liegt der Wert der Grauzone im Bereich zwischen 0,76 - 3,0 mm; hierbei verzeichnen wir eine Sterblichkeit an Metastasen von 42 %. Schmoeckel et al. (1980) erhalten einen Fünfjahreswert von 43,6 % (Tab. 6 A). Die kleinste Grauzone erhielten wir ebenfalls wie Schmoeckel et al. beim prognostischen Index, nämlich 39 % mit einer Sterblichkeitsrate an Melanommetastasen von 26,2 %. Schmoeckels Wert der Metastasierungsrate bei einer fünfjährigen Beobachtungsdauer lag bei 28,7 % (Tab. 6 A).
Wir können somit auch beim Qualitätsvergleich keine Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft für eine fünf- bzw. achtjährige Beobachtungsperiode feststellen.



Tab. 6

Prozentuale Verteilung von 284 Melanomfällen auf Kollektive mit verschiedenen Metastasierungsrisiken und späterem Exitus an den Folgen von Melanommetastasen, wobei die prognostischen Kriterien einer achtjährigen Beobachtungsperiode Invasionstiefe, Tumordicke und prognostischer Index vergleichend dargestellt sind.
In Klammern ist die prozentuale Häufigkeit derjenigen Fälle mit späterer Sterblichkeit an Melanommetastasen, ebenfalls in Prozent ist die Zahl der gesamten Fälle angegeben.

Weiß : geringes Metastasierungsrisiko < 10 %.
leicht schraffiert: mittleres Metastasierungsrisiko ca.40 %.
stark schraffiert : hohes Metastasierungsrisiko ca. 75 %.



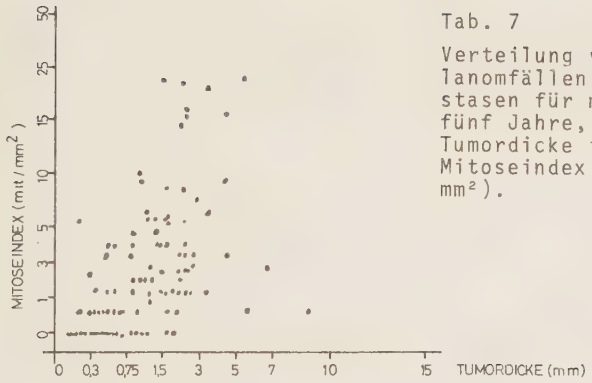
Tab. 6 A

Prozentuale Verteilung von 430 Melanomfälle - (leicht verändert nach Schmoeckel et al 1980) bei einer Beobachtungsperiode von fünf Jahren - auf Gruppen mit unterschiedlichen Metastasierungsrisiken - wobei die prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke und prognostischer Index vergleichend dargestellt sind.
Unter den einzelnen Gruppen findet sich in Klammern die prozentuale Häufigkeit der Fälle mit späteren Metastasen. Ebenfalls in Prozent angegeben ist die Zahl der gesamten Fälle.

4.2 Tumordicke und Mitoseindex

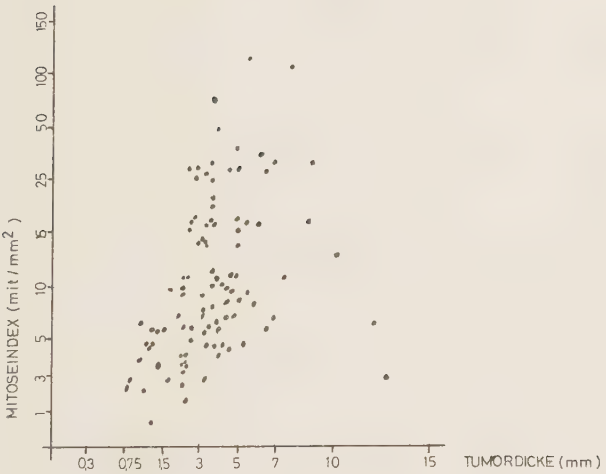
Besteht eine Abhängigkeit?

In Tab. 7 und 8 wurden der Mitoseindex (mit/mm²) und die Tumordicke (mm) miteinander in Beziehung gesetzt. Hierbei wurden jeweils 100 Fälle ohne und 100 Fälle mit späteren Metastasen untersucht.
Als Mittelwert bei den Fällen ohne Metastasen erhielten wir einen Mitoseindex von 4,9 mit/mm² und eine Tumordicke von durchschnittlich 2,1 mm. Bei Patienten mit späteren Metastasen ergaben sich ein mittlerer Mitoseindex von 10,4 mit/mm² und eine mittlere Tumordicke von 5,17 mm.
Tab. 9 zeigt den Zusammenhang zwischen Mitoseindex und Tumordicke, wobei die jeweiligen Maxima und Minima angegeben sind, sowie auch der durchschnittliche Mitoseindex bei entsprechender Tumordicke bei Fällen mit und ohne Metastasen.
Tab. 10 zeigt, daß der durchschnittliche Mitoseindex mit Zunahme der Tumordicke ebenfalls zunimmt. Dabei erhalten wir bei den Fällen mit Metastasen einen mittleren Mitoseindexwert, der etwa 2,1 mal so hoch liegt wie bei Fällen ohne Metastasen.
Die Annahme, daß zwischen den prognostischen Parametern Tumordicke und Mitoseindex ein signifikanter Zusammenhang besteht, ergibt sich aus den Tabellen 11 und 12, da der χ^2-Test für eine Irrtumswahrscheinlichkeit Q = 0,001 bei 16 Freiheitsgraden den geforderten Wert von $\chi^2 \geqq 39{,}3$ mit einem Wert von 40,48 Fällen ohne Metastasen deutlich überschreitet. Das gleiche gilt für die Relation Tumordikke und Mitoseindex bei Fällen mit Metastasen. In diesem Fall liegt der χ^2-Wert bei 120,57.
Zusammenfassend gilt, daß zwischen den prognostischen Parametern Mitoseindex und Tumordicke ein signifikanter Zusammenhang besteht und zwar in dem Zusammenhang, daß mit Zunahme der Tumordicke der Mitoseindex ebenfalls ansteigt.



Tab. 7

Verteilung von 100 Melanomfällen ohne Metastasen für mindestens fünf Jahre, bezogen auf Tumordicke in mm und Mitoseindex (Mitosen/mm²).

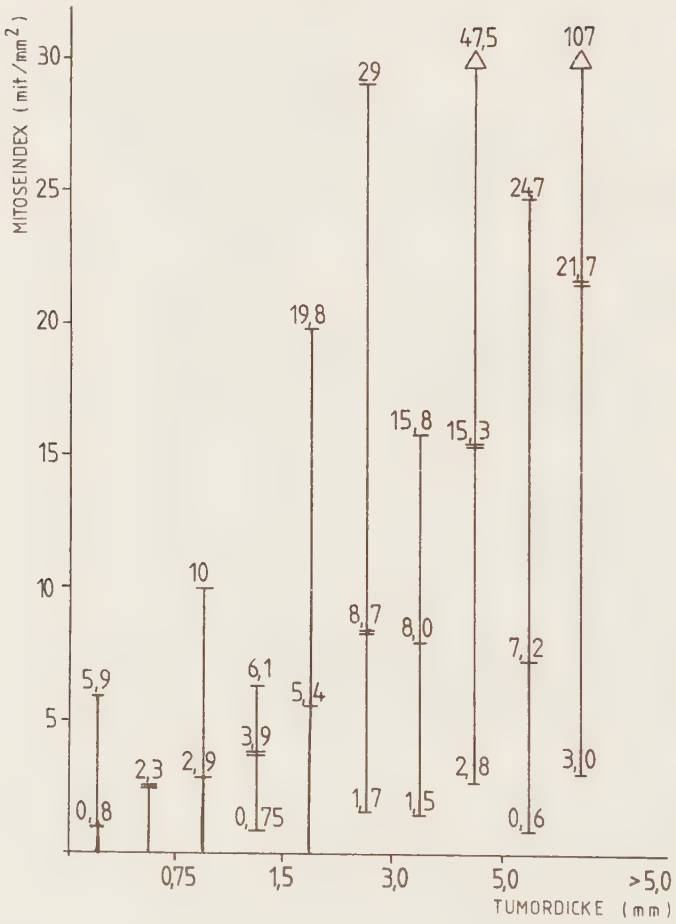


Tab. 8

Verteilung von 100 Melanomfällen mit späteren Metastasen bezogen auf Tumordicke in mm und Mitoseindex (Mitosen/mm²).

Mit Zunahme der Tumordicke läßt sich auch eine Zunahme des Mitoseindex auf allen Stufen erkennen.

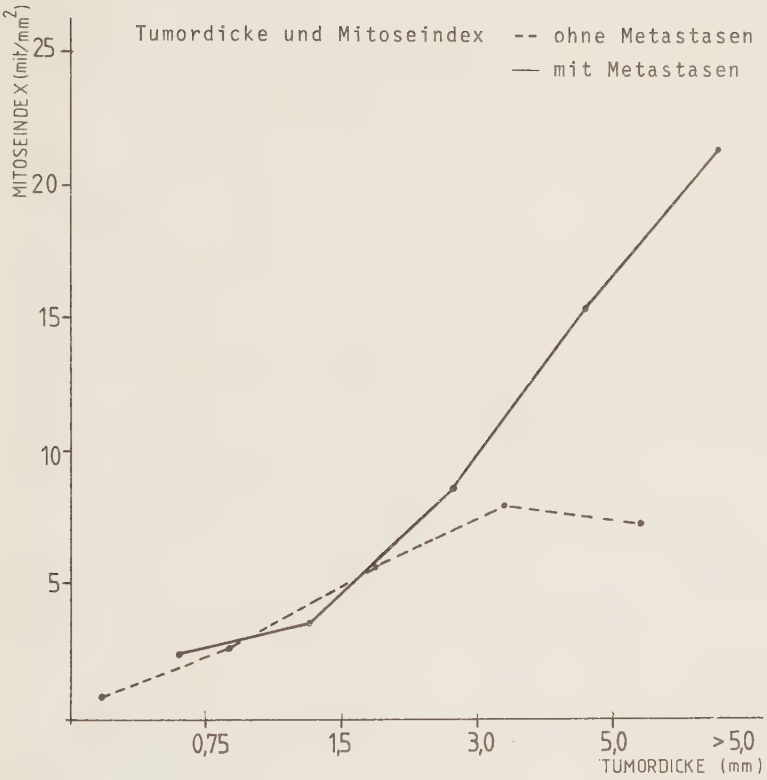
Tumordicke und Mitoseindex



Tab. 9

Zusammenhang zwischen Tumordicke und Mitoseindex (Maxima und Minima sind angegeben sowie auch der durchschnittliche Mitoseindex bei Fällen mit und ohne Metastasen).

n = 200
\- ohne Metastasen
= mit Metastasen



Tab. 10

Mittlere Mitoseindexwerte bei abgestufter Tumordicke, in einem Kollektiv von 200 Patienten, von denen 100 spätere Melanommetastasen bekamen. Fälle mit Metastasen haben einen mittleren Mitoseindexwert, der etwa 2,1 mal so hoch liegt wie bei Fällen ohne Metastasen.

Tumordicke und Mitoseindex ohne Metastasen

Tumordicke (mm)	≦ 0,75	1,5	3,0	> 5,0	5	Zeilen-summe
Mitoseindex (mit/mm²) 0 - 1,0	28 (14,4)	6 (10,8)	4 (11,6)	0 (1,6)	2 (1,6)	40
1,1 - 5,0	7 (14,4)	16 (10,8)	15 (11,6)	1 (1,6)	1 (1,6)	40
5,1 - 10,0	1 (4,7)	5 (3,5)	5 (3,8)	2 (0,5)	0 (0,5)	13
10,1 - 25,0	0 (2,5)	0 (1,9)	5 (2,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	7
> 25,0	0	0	0	0	0	0
Spaltensumme	36	27	29	4	4	N=100

Tab. 11
Kontingenztafel für die Darstellung einer Signifikanz zwischen den prognostischen Parametern Mitoseindex (mit/mm²) und Tumordicke (mm). Gefordert ist bei 16 Freiheitsgraden und eine Irrtumswahrscheinlichkeit Q = 0,001 ein X^2-Wert von = 39,3. Wir erhielten einen X^2-Wert von 50,48, der somit eine Signifikanz zwischen den beiden Parametern bestätigt. Die Zahlen in Klammern sind die aufgrund von H_o (0'-Hypothese) zu erwartenden Häufigkeiten. Freie Zahlen sind absolute Fallzahlen.

Tumordicke und Mitoseindex mit Metastasen

Tumordicke (mm)	≦ 0,75	1,5	3,0	5,0	> 5,0	Zeilen-summe
Mitoseindex (mit/mm²)	0	1	0	0	0	1
0 - 1,0	(0)	(13)	(32)	(38)	(17)	
1,1 - 5,0	0	8	12	6	2	28
	(0)	(3,6)	(9,0)	(10,6)	(4,8)	
5,1 - 10,0	0	4	9	11	5	29
	(0)	(3,8)	(9,3)	(11,0)	(4,9)	
10,1 - 25,0	0	0	9	15	5	29
	(0)	(3,8)	(9,3)	(11,0)	(4,9)	
> 25,0	0	0	2	6	5	13
	(0)	(1,7)	(4,2)	(4,9)	(2,2)	
Spaltensumme	0	13	32	38	17	N=100

Tab. 12
Kontingenztafel für die Darstellung einer Signifikanz zwischen den prognostischen Kriterien Mitoseindex (mit/mm²) und Tumordicke (mm).
Gefordert ist bei 16 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit Q = 0,001 ein χ^2-Wert von ≧ 39,3. Wir erhielten einen χ^2-Wert von 120,57, der somit eine Signifikanz zwischen beiden Parametern bestätigt.
Die Zahlen in Klammern sind die aufgrund von H_0(0-Hypothese) zu erwartenden Häufigkeiten. Freie Zahlen sind absolut Zahlen von Fällen.

4.3 Mitoseindex

Verändert sich seine prognostische Aussagekraft bei der Untersuchung mit einem 100er Objektiv?

Die Einzelergebnisse sind in Tab. 13 dargestellt.
Bei der Gruppe mit niedriger und hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit ergab sich für Chi^2 ein Wert von 0 und für die Yates Korrekturgleichung ebenfalls der Wert 0. Somit besteht keine statistische Signifikanz in diesen beiden Gruppen. In der Gruppe mit mittlerer Metastasierungswahrscheinlichkeit lag Chi^2 ebenfalls bei 0, die Yates Korrektur jedoch bei 0,89. Auch hier ist also keine statistische Signifikanz feststellbar.
Aufgrund der obigen Werte war auch beim Ermitteln des prognostischen Index, der sich aus dem Produkt von Tumordikke und Mitoseindex zusammensetzt, keine statistische Signifikanz zu erwarten.
Tab. 13 und 14 zeigen die Werte des Mitoseindex und des prognostischen Index im einzelnen. Für die statistische Wertung erhielten wir folgende Ergebnisse für den prognostischen Index:

Niedrige Metastasierungswahrscheinlichkeit:
$Chi^2 = 0$ Yates-Korrektur = 0

Mittlere Metastasierungswahrscheinlichkeit:
$Chi^2 = 0$ Yates-Korrektur = 6,03

Hohe Metastasierungswahrscheinlichkeit:
$Chi^2 = 0$ Yates-Korrektur = 0,95

Eine Signifikanz war somit weder für den Mitoseindex noch für den prognostischen Index feststellbar.

MITOSEINDEX

MITOSEINDEX (mit/mm²)	40er OBJEKTIV ERSCHEINUNG FREI		Σ		METASTASEN		METASTASEN IN %	100er OBJEKTIV ERSCHEINUNG FREI		Σ		METASTASEN		METASTASEN IN %	METASTASEN RISIKO
0-1	33	46	35	52	2	6	11,5	19	35	21	40	2	5	12,5	NIEDRIG
1-2	13		17		4			16		19		3			
2-4	7	17	12	39	5	22	56,4	15	27	20	52	5	25	48,1	MITTEL
4-7	8		19		11			8		22		14			
7-10	2		8		6			4		10		6			
10-20	1	2	17	27	16	25	92,6	1	3	11	26	10	23	88,5	HOCH
> 20	1		10		9			2		15		13			
Σ	65				53			65				53			
Σ TOTAL	118							118							

Tab. 13

PROGNOSTISCHER INDEX

PROGNOST. INDEX	40er OBJEKTIV ERSCHEINUNG FREI		Σ		METASTASEN		METASTASEN IN %	100er OBJEKTIV ERSCHEINUNG FREI		Σ		METASTASEN		METASTASEN IN %	METASTASEN RISIKO
0-1	25	46	29	56	4	10	17,9	26	45	28	51	2	6	11,7	NIEDRIG
1-6	21		27		6			19		23		4			
6-12	10	15	20	36	10	21	58,3	10	18	20	40	10	22	55,0	MITTEL
12-30	5		16		11			8		20		12			
30-70	2	2	11	26	9	24	92,3	1	2	10	27	9	25	92,6	HOCH
70-200	0		13		13			1		12		11			
> 200	0		2		2			0		5		5			
Σ	65				53			65				53			
Σ TOTAL	118							118							

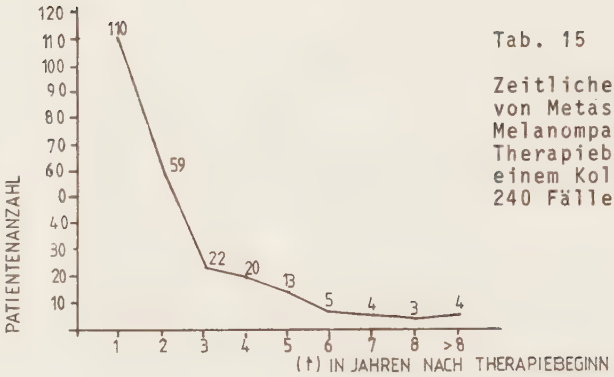
Tab. 14

4.4 Melanommetastasen

a) Wann treten sie auf und
b) können Früh- und Spätmetastasen prognostiziert werden?

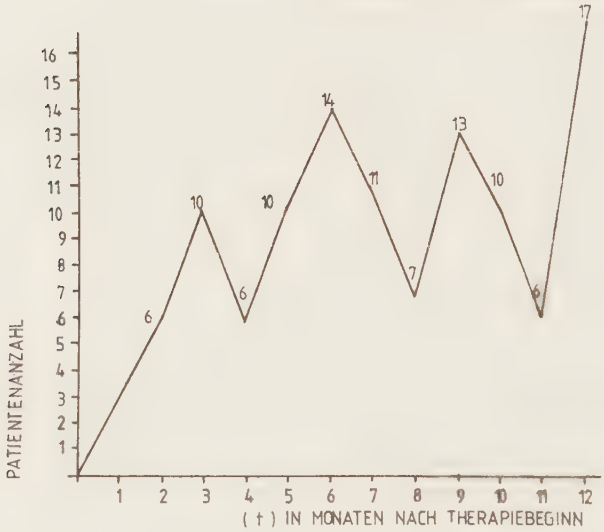
Bei unserem Kollektiv von 240 Patienten mit späteren Melanommetastasen erhielten wir folgende Ergebnisse:

160 (70,4 %) der Patienten erkrankten an Frühmetastasen, davon 110 (45,8 %) schon innerhalb der ersten 12 Monaten nach Therapiebeginn. Von den restlichen 71 (29,6 %) der Patienten waren nach fünf Jahren noch 16 (6,6 %) des Gesamtkollektivs Metastasenfrei und nach acht Jahren nur noch 4 (1,6 %). Innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn erhielten wir die Höchstraten an Metastasen in Abständen von drei Monaten (Tab. 16).
Bei der Sterblichkeit an Melanommetastasen verhielt sich der zeitliche Ablauf ähnlich. Von 240 Patienten verstarben 183 (76,3 %), davon 71 (38,8 %) innerhalb der ersten 24 Monate nach Metastasenfeststellung und Therapiebeginn. Weitere 80 (43,7 %) verstarben bis zum Verstreichen der Fünfjahresrate und weitere 22 (12,1 %) bis zum Ende des achten Jahres. Zehn Patienten (5,5 %) lebten länger als acht Jahre (Tab. 17).



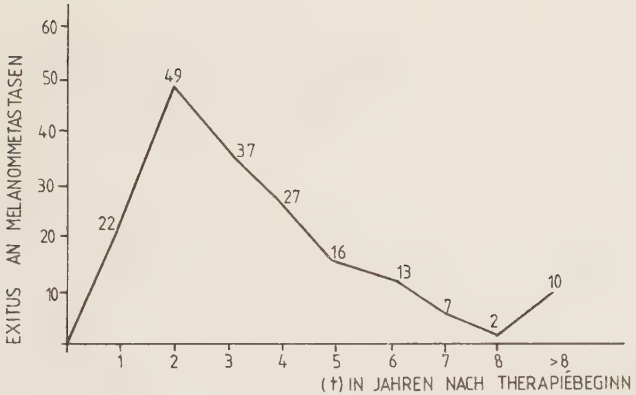
Tab. 15

Zeitliches Auftreten von Metastasen bei Melanompatienten nach Therapiebeginn, bei einem Kollektiv von 240 Fällen.



Tab. 16

Zeitliches Auftreten von Metastasen innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn bei 110 Patienten aus dem obigen Kollektiv.



(†) IN JAHRE	Σ †	%	METASTASEN ART	Σ †	%
1	22	12,0	FRÜH METAS - TASEN	71	38,8
2	49	26,8			
3	37	20,2	SPÄT METAS- TASEN	112	61,2
4	27	14,8			
5	16	8,7			
6	13	7,1			
7	7	3,8			
8	2	1,1			
>8	10	5,4			
GESAMTSTERBEFÄLLE				183	76,2

Tab. 17

Sterbezeitpunkt von 183 Melanompatienten an Melanommetastasen nach Therapiebeginn, beim gleichen Kollektiv wie in Tab. 15.

Bei der Untersuchung von Unterschieden in der prognostischen Aussagekraft bezüglich des zeitlichen Auftretens von Früh- und Spätmetastasen erhielten wir folgende Ergebnisse.

1. Invasionstiefe

Wie aus Tab. 18 zu ersehen ist, steigt mit zunehmender Invasionstiefe die Metastasierungsrate sowohl bei den Früh- als auch bei den Spätmetastasen. In beiden Fällen sind ca. 90 % aller Metastasenpatienten in den Invasionstiefenbereichen III und IV zu finden, wobei jeweils eine Metastasierungsrate von 40 % - 50 % vorliegt. Die Invasionstiefen II und V zeigen jeweils niedrige Metastasierungsraten sowohl bei den Früh- als auch bei den Spätmetastasen. Gesamtgesehen haben wir jedoch bei der Invasionstiefe V in über 70 % der Fälle Metastasen zu verzeichnen.
Wir erhalten ca. 2,5mal häufiger Frühmetastasen.
Aus den gefundenen Werten können wir keine Unterschiede bezüglich des zeitlichen Auftretens von Metastasen beim prognostischen Kriterium Invasionstiefe feststellen.

2. Tumordicke

Die Einzelergebnisse sind aus Tab. 19 zu ersehen.
Bei den Frühmetastasen haben wir eine stetige Zunahme der Metastasierungsrate mit zunehmender Tumordicke zu verzeichnen. So haben ca. 60 % der Fälle eine Tumordicke von mehr als 3,0 mm, wobei nur 1,7 % der Fälle Metastasen bei der geringen Tumordicke von bis 0,75 mm erhalten haben.
Bei den Spätmetastasen haben wir bei Fällen unter 0,75 mm Tumordicke ebenfalls nur eine Metastasierungsrate von 1,4 %, jedoch liegt die Mehrheit der Fälle im Gegensatz zu den Frühmetastasen im Bereich mit mittlerer Metastasierungswahrscheinlichkeit.
Wir erhalten im Durchschnitt etwa 2,7mal häufiger Frühmetastasen, jedoch läßt sich aus den gefundenen Werten kei-

ne zeitliche Voraussage bezüglich des Auftretens von Früh- und Spätmetastasen machen.

3. Mitoseindex

Die Einzelergebnisse sind in Tab. 20 dargestellt.
Im Durchschnitt erhalten wir 2,1mal häufiger Frühmetastasen. Bei den Frühmetastasen ergibt sich mit zunehmendem Mitoseindex auch eine Zunahme der Metastasierungsrate mit einem Maximum von ca. 60 % bei einem Mitosindex von über 10 mit/mm². Bei den Spätmetastasen konzentriert sich die Mehrheit der Fälle mit 56 % auf den Bereich mit 2-10 mit/mm². Auch in diesem Fall kann kein Zusammenhang zwischen Früh- und Spätmetastasen bezüglich des zeitlichen Auftretens festgestellt werden.

4. Prognostischer Index

Die Einzelwerte sind aus Tab. 21 zu ersehen.
Bei den Frühmetastasen haben wir einen ständigen Anstieg der Metastasierungswahrscheinlichkeit mit Zunahme des prognostischen Kriteriums.
Im Gegensatz zu allen anderen prognostischen Kriterien erhalten wir sehr ausgeprägte Ergebnisse bei Fällen mit niedriger und hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit, wobei die Fälle mit mittlerem Metastasierungsrisiko "nur" bei 28 % liegen.
Bei den Spätmetastasen liegen die Werte sehr uneinheitlich und erlauben mit gleichen Werten bei mittlerer und hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit keine Aussagen.
Auch in diesem Fall lassen sich keine Voraussagen bezüglich des zeitlichen Auftretens von Metastasen machen.

Allen prognostischen Parametern mit Ausnahme des prognostischen Index war gemeinsam, daß bei den Spätmetastasen eine starke Neigung zur mittleren Metastasierungswahrscheinlichkeit vorlag, während bei den Frühmetastasen mit Ausnahme der Invasionstiefe die Mehrheit der Fälle jeweils den Bereich mit hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit bevorzugte.

Invasionstiefe

	II	III	IV	V	Σ
ø	29	148	79	6	262
Früh-metastasen	1 (0,6 %)	70 (41,4 %)	86 (50,9 %)	12 (7,1 %)	169
Spät-metastasen	1 (1,4 %)	36 (50,7 %)	29 (40,8 %)	5 (7,0 %)	71
Metastasen gesamt in %	6,4 %	47,1 %	59,3 %	73,9 %	47,8 %
F : S	1 : 1	1,9 : 1	2,9 : 1	2,4 : 1	N = 502

Tab. 18

Aufteilung von Früh- und Spätmetastasen bei 502 Patienten, bezogen auf die Invasionstiefe (Level nach Clark 1969).
Invasionstiefe II, niedrige Metastasierungsrate, unter 10 %.
Invasionstiefe III und IV, mittlere Metastasierungsrate, ca. 50 %.
Invasionstiefe V, hohe Metastasierungsrate, über 70 %.

Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv an.

Tumordicke (mm)

	- 0,75	0,76-3,0	> 3,0	Σ
Ø	62	166	34	262
Früh-metastasen	3 (1,7 %)	68 (40,2 %)	98 (58 %)	169
Spät-metastasen	1 (1,4 %)	43 (60,6 %)	27 (38 %)	71
Metastasen Gesamt in %	6,0 %	40 %	78,6 %	47,8 %
F : S	3 : 1	1,6 : 1	3,6 : 1	N = 502

Tab. 19

Aufteilung von Früh- und Spätmetastasen bei 502 Patienten, bezogen auf die Tumordicke (mm).
Tumordicke bis 0,75 mm, niedrige Metastasierungswahrscheinlichkeit unter 10 %.
Tumordicke 0,76-3,0 mm, mittlere Metastasierungswahrscheinlichkeit ca. 40 %.
Tumordicke über 3,0 mm, hohe Metastasierungswahrscheinlichkeit über 70 %.
Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv an.

Mitoseindex (mit/mm²)

	0-2	2-10	> 10	Σ
Ø	83	143	34	262
Früh-metastasen	3 (1,7 %)	68 (40,2 %)	98 (58, %)	169
Spät-metastasen	5 (7,0 %)	40 (56,3 %)	26 (36,7 %)	71
Metastasierung Gesamt in %	8,8 %	42,7 %	78,5 %	47,8 %
F : S	0,6 : 1	1,7 : 1	3,8 : 1	N = 502

Tab. 20

Aufteilung von Rüh- und Spätmetastasen bei 502 Patienten, bezogen auf den Mitoseindex (mit/mm²).
Mitoseindex 0-2, niedrige Metastasierungsrate unter 10 %.
Mitoseindex 2-10, mittlere Metastasierungsrate ca. 45 %.
Mitoseindex über 10, hohe Metastasierungsrate über 70 %.

Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv an.

Prognostischer Index

	0-6	6-30	> 30	Σ
Ø	157	76	29	262
Früh-metastasen	12 (7,1 %)	47 (27,8 %)	110 (65 %)	169
Spät-metastasen	13 (18,3 %)	29 (40,8 %)	29 (40,8 %)	71
Metastasierung Gesamt in %	13,7 %	50,0 %	82,7 %	47,8 %
F : S	0,9 : 1	1,6 : 1	3,8 : 1	N = 502

Tab. 21

Aufteilung von Früh- und Spätmetastasen bei 502 Patienten, bezogen auf den prognostischen Index.
Prognostischer Index 0-6, niedrige Metastasierungsrate um 10 %.
Prognostischer Index 6-30, mittlere Metastasierungsrate ca. 50 %.
Prognostischer Index über 30, hohe Metastasierungsrate über 70 %.

Die Zahlen in Klammern geben die Prozentsätze bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv an.

5. DISKUSSION

5.1 Prognostische Kriterien

Gibt es Unterschiede in der Prognose bei fünf- und achtjähriger Beobachtungsdauer?

Angesichts der bekannt schlechten Prognose beim malignen Melanom sind möglichst objektive Kriterien für die Prognose notwendig.
Wir beziehen uns auf die in den letzen Jahren allgemein als "harte" Kriterien betrachteten Parameter Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischen Index. Wir vergleichen unsere Ergebnisse, die sich - wie es Heite verlangt - auf eine achtjährige Beobachtungsperiode stützen mit Arbeiten anderer Autoren, die eine fünfjährige Beobachtungszeit für ausreichend erachten.
Die einzigen in der Literatur zu findenden Arbeiten, die alle unsere prognostischen Kriterien ebenfalls untersuchen, und zwar für eine Fünfjahresrate, sind von Schmoeckel et al. (1978, 1980). Hierbei ergaben sich bei unserem Vergleich keine Unterschiede in der Metastasierungsrate und späteren Sterberate an Melanommetastasen weder bei Gruppen mit niedriger noch bei Gruppen mit mittlerer und hoher Metastasierungswahrscheinlichkeit. Die wenigen in der Literatur bekannten Fälle für eine Beobachtungsperiode von mindestens acht Jahren sind McCure and Lettermann (1955) mit einer Gesamtüberlebensrate von 43 %, Gelhoed at al. (1977) mit einer 20jährigen Beobachtungsperiode sprechen von einer Gesamtüberlebensrate von 22 %. Sie beziehen sich jedoch nur auf die prognostischen Kriterien Invasionstiefe und Tumordicke. Cohen et al. (1977) sprechen sogar von einer Oberlebensrate von 70 % bei einer zehnjährigen Beobachtungsperiode, dies jedoch nur bei der geringen Pa-

tientenanzahl von 13.
Wir fanden weiterhin Beobachtungen, die sich mit der Oberlebensrate bezüglich der Invasionstiefe und Tumordicke für eine fünfjährige Beobachtungsperiode befassen.
So liegt unsere Oberlebensrate für acht Jahre mit einer Invasionstiefe II nach Clark bei 92,3 %. Clark et al (1973) haben einen Wert von 95 %, Wannebo et al. (1967) sowie Eldh et al. (1980) haben sogar jeweils einen Wert von 100 %.
Für Level III nach Clark liegt unser Achtjahreswert bei 53 %. Clark (1973), Wannebo (1967) und Eldh (1980) erhalten Werte zwischen 75 % und 88 %.
Unsere Invasionstiefen IV und V liegen bei 36 % und 38 %. Im Vergleich dazu erhalten die zitierten Autoren Werte zwischen 60 % und 72 % beziehungsweise 15 % - 40 %.
Cady et al. (1975) erhielten für eine sechsjährige Beobachtungsperiode folgende Oberlebensraten: Invasionstiefe II/86 %, Invasionstiefe III und IV jeweils 67 % und Invasionstiefe V 11 %.

Bezüglich der Tumordicke erhalten wir bei der geringen Tumordicke von 0 - 0,75 mm eine Oberlebensrate von 94 % für eine achtjährige Beobachtungsperiode. Breslow (1970, 1975, 1980), Wannebo (1967) und Eldh (1980) erhalten Werte zwischen 98 % bis sogar 100 %. Bei einer Tumordicke von 2,0 - 3,0 mm erhalten wir eine Oberlebensrate von 58 %. Im Gegensatz dazu erhalten Breslow, Wannebo und Eldh Werte zwischen 44 % und 72 %.
Im Bereich der Tumordicke über 3,0 mm beträgt unsere Oberlebensrate für acht Jahre 23 %. Breslows Wert (1978) für fünf Jahre liegt bei 22 % und ist somit mit unserem Wert fast identisch.

Für den Mitoseindex und den prognostischen Index konnten außer den Arbeiten von Schmoeckel et al. (1978, 1980),

mit deren Ergebnisse unsere übereinstimmen, keine anderen Vergleiche herangezogen werden, da es in der Fachliteratur keine diesbezüglichen Beschreibungen gibt.

Die Werte falsch-positiver und falsch-negativer Ergebnisse können sich aus technischen sowie aus nicht technischen Gründen ergeben. So sind zum Beispiel technische Gründe eine mangelnde Fixierung oder ein Schnitt, der nicht in der Ebene der maximalen Tumordicke liegt. Als nicht technische Gründe zählen Spontanregressionen, teilweise Areale von Nävuszellnävus, Proliferationsschwankungen, Amitosen etc.
Aus den gefundenen Werten können wir somit erneut feststellen, daß die Tumordicke ein viel aussagekräftigeres prognostisches Kriterium als die Invasionstiefe nach Clark ist (7, 8, 20, 21, 35), obwohl von manchen Autoren auch das Gegenteil noch postuliert wird (2, 99).
Auch für unsere Arbeit gilt, daß die genaue Untersuchung und Unterscheidung von Invasionstiefen nach Clark vor allem zwischen den Levels II und III sowie III und IV problematisch ist. In diesen Bereichen haben wir laut Ergebnissen auch die größten Streuungen zwischen den Ergebnissen verschiedener Autoren. Die Bestimmung der Tumordicke ist im Gegensatz zur Invasionstiefe weniger von individuellen und subjektiven Schwankungen abhängig.
Der Prognostische Index als Produkt von Tumordicke und Mitoseindex scheint sich jedoch immer mehr als "hartes" prognostisches Kriterium durchzusetzen (85, 86).
Anhand der gefundenen Werte können wir die Forderung Heites nach einer Beobachtungsperiode von acht Jahren nicht stützen, da die gefundenen Ergebnisse keine Verbesserung in der prognostischen Aussagekraft der Parameter Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index darstellen.

5.2 Tumordicke und Mitoseindex

Besteht eine Abhängigkeit?

Es wurden schon einige Versuche unternommen, prognostische Kriterien miteinander zu kombinieren, um daraus eventuell eine bessere Voraussage bezüglich des Verlaufs machen zu können.
So haben Cochran et al. (9, 25, 64) prognostische Tabellen aufgestellt, in denen verschiedene Kriterien miteinander kombiniert und je nach prognostischer Aussagekraft mit einer Konstanten multipliziert wurden.
Breslow (1970) glaubte an eine Kombination von Invasionstiefe und Tumordicke. Es stellte sich jedoch heraus, daß diese Kombination weniger zur prognostischen Aussagekraft als die Tumordicke alleine beiträgt (7, 8, 20, 21, 35).
Balch (1980) kombiniert die prognostischen Kriterien Tumordicke und Ulceration miteinander und kommt zum Entschluß, daß diese Kombination eine relativ genaue Prognose darstellt.
Day et al. (1981) machten eine multivariable Analyse, wobei sie 15 variable Kriterien einzeln und zum Teil miteinander kombiniert bezüglich der weiteren Prognose untersuchten. Die besten Resultate ergab die Kombination von Tumordicke, Prozentsatz der positiven Lymphknoten und der Grad der Lymphozytenreaktion.
Sober, Day et al. (1983) (91) haben 13 prognostische Faktoren einzeln oder in Kombination miteinander untersucht, um herauszufinden, welche Kombinationen mit dem Tod durch das Melanom assoziiert sind.
In einer anderen Arbeit (92) fanden Sober et al. bei einer logistischen Regressionsanalyse, daß die Kombination von 6 Faktoren mit einer 24 %igen Morbiditätsrate behaftet war. Diese galt für eine fünfjährige Beobachtungsperiode. Im Gegensatz dazu starben bei einer zweijährigen

Beobachtungszeit nur 6 % der Patienten.
Als eines der effektivsten prognostischen Parameter wurde der prognostische Index als Produkt von Tumordicke und Mitoseindex postuliert (Schmoeckel, 1977, 1978).
In unserer Untersuchung erhielten wir wie auch Schmoeckel et al. (84) eine statistische Signifikanz für den Mitoseindex bei verschiedenen Stufen der Tumordicke für je 100 Tumoren mit und ohne Metastasen. Es erscheint uns als weiterhin wichtig, prognostische Kriterien miteinander zu kombinieren, um dadurch bessere prognostische Voraussagen machen zu können. Dies kann dann anhand von multivariablen Analysen (8, 29, 30, 31, 37, 58) oder anhand von Cox Modellen durchgeführt werden (28). Einigen Kriterien müßte man jedoch eine erhöhte Aufmerksamkeit schenken; so müßte die Zahl der Fälle mit Metastasen höher sein und der Mitoseindex müßte genauer untersucht und beschrieben werden.

5.3 Mitoseindex

Verändert sich seine prognostische Aussagekraft bei der Untersuchung mit einem 100er Objektiv?

Auch in diesem Punkt geht es primär darum, eine eventuelle frühere oder bessere Prognose vorzeitig zu eruieren und ihr prophylaktisch gezielt, im Sinne der zur Zeit empfohlenden Erstbehandlung entgegenzuwirken.
In manchen Arbeit wird die mitotische Aktivität überhaupt nicht oder nur ungenügend definiert, obwohl eine Abhängigkeit der Prognose von der Mitoseaktivität öfters nachgewiesen wurde (26, 35, 61, 69). (Bei der Barbeitung unserer Frage konnten wir von vornherein voraussetzen, daß, je genauer der Mitoseindex (Mitosen/mm²) bestimmt wird, desto aussagekräftiger die prognostische Wertigkeit.) Selbst-

verständlich ergaben sich auch hier falsch-positive und falsch-negative Werte, bedingt durch technische und nicht-technische Kriterien, jedoch lag der Wert mit 23 % relativ günstig und im Normbereich (82, 83). Alle diese Kriterien führten uns dazu, den in der Literatur noch nicht beschriebenen gleichen oder ähnlichen Versuch der Untersuchung und Vergleich des Parameters Mitoseindex mit zwei Vergrößerungen, nämlich 1 : 40 und 1 : 100 durchzuführen.

Unsere Definition des Mitoseindex, bei dem eine Fläche von minimal 1 mm² bis maximal 1,5 mm² untersucht wird, hat auch die folgenden Vorteile: Es ist eine exakte Bestimmung von Teilungsfiguren vorhanden, womit wahrscheinlich bessere Ergebnisse erzielt werden können; fernerhin ist die Untersuchung objektivunabhängig, d.h. Gesichtsfeldunterschiede verschiedener Objektive bei verschiedenen Mikroskopen haben keinen Einfluß auf die Ergebnisse. Weiterhin wird mit unserer Definition des Mitoseindex der prognostische Index bestimmt.
Aus unseren Ergebnissen erhalten wir keine statistische Signifikanz für die Untersuchung mit einer Vergrößerung von 1 : 100, da in keinem Fall der erforderliche Chi²-Wert von 6,64 für die 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit erreicht wurde. Genauere statistische Angaben würden sich nur machen lassen, wenn die Gruppengröße für die einzelnen Tabellen mindestens n = 40 betrüge. Zusätzlich wäre erforderlich, daß die Einzelwahrscheinlichkeiten mindestens 5 betrügen.
Nicht immer bedeutet eine statistische Signifikanz auch eine klinische Relevanz, dennoch können wir zu der Untersuchung mit einem 100er Objektiv zusammenfassend sagen, daß sie nicht notwendig ist und somit auch nicht zu empfehlen ist. Wir vermuten, daß auch bei einer höheren Gruppenzahl keine Signifikanz für die Methode zu finden wäre, dies bleibt jedoch bis auf weiteres nur eine Vermutung, die noch zu belegen wäre.

5.4 Melanommetastasen

Wann treten sie auf und sind Früh- und Spätmetastasen prognostizierbar?

Von 502 Patienten erhielten 240 Metastasen, davon 70,4 % Frühmetastasen. 76,3 % aller Metastasenpatienten verstarben daran. Bei der vergleichenden Untersuchung der Ergebnisse anderer Autoren ließen sich leider keine einheitlichen Angaben über das Auftreten von Metastasen feststellen.
So erhielt Milton (1972) bei einem Patientengut von 824 Fällen 76 % Früh- und 24 % Spätmetastasen. Im Gegensatz dazu fand Emmet (36) nur bei 47 % seiner Patienten Frühmetastasen. Die Sterblichkeit an Melanommetastasen scheint einheitlichere Ergebnisse zu bieten. So starben bei uns wie auch in anderen Untersuchungen (44) ca. 75 % aller Metastasenpatienten. Offensichtlich befand sich keiner der Patienten im Stadium III der Melanomerkrankung, in dem die Sterberate annähernd immer 100 % beträgt (63).

Die Faktoren, die zur Entstehung von Metastasen führen, sind noch nicht genau analysiert. Das zeitliche Auftreten kann man zwar innerhalb gewisser Grenzen vermuten, jedoch bleibt vieles nur Spekulation.
In vielen Fällen konnte ein langes Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten von Metastasen beobachtet werden.
So brauchen beispielsweise aufgrund der anatomischen Verhältnisse Melanozyten in der Leber eine sehr lange Zeit bis zu ihrer Entdeckung, während sie in einer regionalen Lymphknotengruppe viel früher palpiert bzw. diagnostiziert werden können.
Auch die Lage und Art des Tumors scheinen eine Rolle zu spielen, jedoch divergieren hier die Meinung sehr. So be-

haupten Holland et al. 1973 (49), daß Melanome des Kopfes, Halses und Stammes eine schlechtere Prognose als woanders lokalisierte Melanome haben, da sie schneller metastasieren. Demgegenüber stellen Andreade et al. 1976 (4) die Behauptung auf, daß Lentigo-maligna Melanome eine bessere Prognose haben; diese seien jedoch hauptsächlich am Kopf, Hals und Stamm lokalisiert. Gestützt wird diese Hypothese durch Catlin (1966) und Davis (1967), abgelehnt wird sie von Jackson (1966), Clark und Mimh (1969). Kontroverse Meinungen gibt es auch bei der Fragestellung, inwieweit Geschlecht und Alter bei der Entstehung von Metastasen eine Rolle spielen.

Trotz intensiver Bemühung ist es uns nicht gelungen, in der Literatur Arbeiten zu finden, die sich mit dem zeitlichen Auftreten von Metastasen (Früh- und Spätmetastasen) in bestimmter Abhängigkeit von prognostischen Kriterien befassen. Die von uns untersuchten Parameter (Invasionstiefe) Tumordicke, Mitoseindex (und prognostischer Index) sowie Ulzeration werden heutzutage als die "härtesten" prognostischen Kriterien beim malignen Melanom betrachtet; jedoch kann keines dieser Kriterien eine konkrete Aussage über den Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen machen. Verschiedene Autoren haben jeweils einen unterschiedlichen Parameter als das wichtigste Kriterium betrachtet. So halten beispielsweise Sinha und Buntine (1974) die Invasionstiefe für den wichtigsten Parameter.
Huvos et al. (1973 und 1974) haben postuliert, daß die Tumordicke als wichtigster Faktor zu betrachten sei. Breslow (1970) geht sogar soweit zu behaupten, daß Patienten mit einer Tumordicke bis 0,76 mm überhaupt keine Metastasen entwickeln würden. Balch (7, 8) stützt ebenfalls die These, daß die Tumordicke die größte prognostische Aussagekraft hätte, macht jedoch wie alle anderen keinerlei Aussage über eine eventuelle zeitliche Korrelation

zum Auftreten von Metastasen. Der Mitoseindex wird von Day (30) als Kriterium mit hoher prognostischer Aussagekraft betrachtet, vorausgesetzt, man findet mehr als 6 Mitosen/mm² in irgendeinem Areal des Tumors, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors.
Sober et al. (1983) untersuchten 14 prognostische Faktoren, um herauszufinden, welche Kriterien einzeln oder in Kombination mit dem Tod durch das Melanom innerhalb von 24-60 Monaten nach Diagnosestellung assoziiert sind.
Wir konnten keine Parallelen zwischen Sobers und unseren Ergebnissen feststellen, da nicht die gleichen Kombinationen untersucht wurden.
Schmoeckel und Braun-Falco (1978) haben den prognostischen Index als Produkt von Tumordicke und Mitoseindex definiert; dieser sagt aus, daß ein numerischer Wert von über 12 eine schlechte Prognose bedeutet. Irgendwelche zeitliche Zusammenhänge zwischen Metastasenauftritt und prognostischem Index sind nicht bekannt.

Unsere Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß es keine sicheren Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft beim Auftreten von Früh- und Spätmetastasen gibt. Mit Zunahme der prognostischen Indices Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index ist lediglich eine frühere Metastasierungswahrscheinlichkeit feststellbar.

Als Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion stellen wir fest:

Bei der Untersuchung der prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index für eine achtjährige Beobachtungszeit und anschließendem Vergleich mit Arbeiten anderer Autoren für eine fünfjährige Beobachtungsperiode ergaben sich keine Unterschie-

de in der prognostischen Aussagekraft der genannten Kriterien.
Wir können anhand unserer Ergebnisse Heites Forderung nach einer achtjährigen Beobachtungsperiode nicht stützen, da diese prognostisch keine Vorteile bietet. Zwischen den zwei prognostischen Kriterien Mitoseindex und Tumordicke besteht eine statistisch signifikante Korrelation auf verschiedenen Stufen der Tumordicke. Dies gilt sowohl für Fälle mit als auch für Fälle ohne Metastasen.

Bei der vergleichenden Untersuchung des Mitoseindex unserer Patientengruppe mit einer Vergrößerung von 1 : 40 und 1 : 100 erhielten wir keine statistische Signifikanz. Eine Vergrößerung von 1 : 40 ist daher für die Beurteilung der mitotischen Aktivität im Tumor ausreichend.

Bezüglich des Auftretens von Metastasen zeigten 70,4 % der Patienten mit späteren Metastasen Frühmetastasen (innerhalb der ersten 24 Monate). Nach acht Jahren entwickelten nur noch 1,6 % dieser Patienten Metastasen.
183 (76,3 %) aller Patienten verstarben, davon 71 (38,8 %) innerhalb der ersten 24 Monate nach Metastasenfeststellung. Zehn Patienten lebten länger als acht Jahre.

Unsere Untersuchungen geben jedoch keine Antwort darauf, welche Kriterien dafür maßgebend sind, daß sich Früh- oder Spätmetastasen entwickeln.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden 502 Patienten mit primär kutanem malignem Melanom im klinischen Stadium I erfaßt und unter besonderer Berücksichtigung langjähriger Beobachtungsperioden untersucht.
Ziel dieser Arbeit war es, folgende Fragen zu untersuchen:

1. Verhalten sich die prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index bei einer fünf- und achtjährigen Beobachtungsdauer gleichermaßen bzw. reicht eine fünfjährige Beobachtungsdauer für die Ermittlung prognostischer Faktoren?

2. Korrelieren die prognostischen Kriterien Mitoseindex und Tumordicke miteinander bzw. besteht eine Abhängigkeit zwischen beiden Kriterien?

3. Bessert sich die prognostische Aussagekraft des Mitoseindex bei Untersuchungen mit starker Vergrößerung (Objektiv 1 : 100 gegenüber 1 : 40)?

4. Wann treten Melanommetastasen auf bzw. lassen sich durch die prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischer Index Früh- und Spätmetastasen vorhersagen?

Die Invasionstiefe wurde nach dem heute international anerkannten Schema nach Clark et al. (1969), welches fünf Invasionstiefen (Levels) kennt, bestimmt.
Bei der Bestimmung der Tumordicke hielten wir uns weitgehend an Breslows Meßmethode, welche die maximale vertikale Distanz zwischen oberster und unterster Tumorzelle in mm mißt.

Der Mitoseindex ist nach Umrechnung des Gesichtsfeldes als die Anzahl von Mitosen/mm² definiert.
Der prognostische Index ergibt sich als numerischer Wert des Produktes aus Tumordicke und Mitoseindex.

Bei unseren Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Es gibt keine Unterschiede in der Relevanz der prognostischen Kriterien Invasionstiefe, Tumordicke, Mitoseindex und prognostischem Index bei fünf- oder achtjährigen Beobachtungsperioden.
   Dies bedeutet, daß eine Beobachtungsperiode von fünf Jahren für die Beurteilung prognostischer Kriterien ausreicht.

2. Zwischen den prognostischen Kriterien Tumordicke und Mitoseindex besteht eine Korrelation, die statistisch signifikant ist. Dies bedeutet, daß mit Zunahme der Tumordicke auch eine Zunahme des Mitoseindex zu erkennen ist.

3. Bei der vergleichenden Untersuchung des Mitoseindex mit einer Vergrößerung von 1 : 40 und 1 : 100 erhielten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Vergrößerung von 1 : 40 ist daher für die Beurteilung der mitotischen Aktivität im Tumor ausreichend.

4. Als Zeitpunkt für das häufigste Auftreten von Metastasen ist die Zeitspanne bis zu 24 Monaten (Frühmetastasen) nach Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn zu erkennen. Anhand der oben erwähnten prognostischen Kriterien läßt sich jedoch nicht vorhersagen, ob sich die Metastasen zu einem frühen oder späten Zeitpunkt entwickeln.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alibert, J.L.: Nosologie naturelle on les maladies corps human, Paris 1838.

2. Altmeyer, P. et al.: Lymphogene Metastasierungsbereitschaft des malignen Melanoms. Dtsch.med.Wochr. 105 (1980) 1769.

3. Anaise, D. et al.: Solar Radiation as Possible Etiological Factor in Malignant Melanoma in Israel. Cancer (Philad) 42, 299 (1978).

4. Andreade, R. et al.: Cancer of the Skin, Biology Diagnosis Management Vol. II. 1032-1033 (1976).

5. Bahn, A.K. et al.: Melanoma after Exposure to PCB's. N Engl.J.Med 295:450 (1976).

6. Balch, C.M. et al.: The Prognostic Significance of Ulceration of Cutaneous Melanoma. Cancer 45:3012-3017 (1980).

7. Balch, C.M. et al.: Tumor Thickness as a Guide to Surgical Management of Clinical Stage I Melanoma Patients. Cancer 43:883 (1979).

8. Balch, C.M. et al.: A Multifactorial Analysis of Melanoma. 1. Prognostic Histopathological Features comparing Clark's and Breslow's staging Methods. Ann. Surg. 188: 732-742 (1978).

9. Barclay, T.L. et al.: Assessment of Prognosis in Cutaneous Malignant Melanoma. Br.J.Surg. 64:54-58 (1977).

10. Beitner, H. et al.: Light Sensitivity in Patients with Malignant Melanoma. Brit.J. of Dermatol. 1981 (104) S. 289.

11. Berkow, R.: The Merk Manual of Diagnosis and Therapy, § 19, Kap. 11. S. 1698 (1977).

12. Bhawan, J.: Amelanotic Melanoma or poorla Differentiated Melanoma. Journal of Cutaneous Pathology, 7-1980: 55-56.

13. Blot, W.J. et al.: Cancer Mortality in US Countries with Petroleum Industries. Science 198: 51-53 (1977).

14. Boddie, A.W. et al.: Malignant Melanoma in Children and Young adults. Southern Medical Journal, Vol. 71. Sept. 1978, NO 9, 1075-1076.

15. Bolling, R. und Ippen, H.: Melanom und Schwangerschaft. DMW 1981, 106 Jg, Nr 41, 1354-56.

16. Bork, K. et al.: Endokrine Beeinflussung des malignen Melanoms. DMW 1981, 106 Jg., Nr 41, 1329-1333.

17. Braun-Falco, O., Schmoeckel, C. et al.: Klinische Formen, Differentialdiagnose und Prognose der malignen Melanome. Münch.med.Wochr. 123 (1981), Nr. 50, 1927-1932.

18. Braun-Falco, O., et al.: B-K-Mole-syndrom. Fortschr. Med. (1979) 97: 1489-1494.

19. Breslow, A. et al.: Thickness, cross-sectional Areas and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma. Ann.Surg. 172: 902-908 (1970).

20. Breslow, A. et al.: Tumor Thickness, Level of Invasion and Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma. Ann.Surg. 182: 572-575 (1975).

21. Breslow, A. et al.: Stage I Melanoma of the Limbs: Assessment of Prognosis by Levels of Invasion and Maximum Thickness. Tumori 64 (1978), 572.

22. Carswell, R.: Pathologic Anatomic Illustrations of the Elementary Forms of Diseases, Part 9, Melanoma, London (1833).

23. Cayol, J.B.: Dictionaire de sciences medicales, Abschnitt "Cancer", S. 537-679, Paris (1812).

24. Clauß, G. et al.: Grundlagen der Statistik. Verlag Harry Deutsch 212-273 (1979).

25. Cochran, A.J. et al.: Method of assessing Prognosis in Patients with malignant Melanoma. Lancett ii: 1062-1064 (1968).

26. Cochran, A.J. et al.: Malignant Melanoma. A Review of ten Years Experience in Glasgow, Scotland. Cancer 23: 1190-1199 (1969).

27. Cochran, A.J. et al.: Histology and Prognosis in Malignant Melanoma. J. Pathol. 97: 459-468 (1969).

28. Cox, D.R.: Regression Model and Life Tabels. J.R. Statistic.Soc. (1972) B34, 187-220.

29. Day, C.L. et al.: Prognostic Factors for Melanoma Patients with Lesions 0,76-1,69 mm in Thickness. An Appraisal of "thin" Level IV. Lesions. Ann. Surg. (1982) 1985, 30-34.

30. Day, C.L. et al.: Prognostic Factors for Patients with Clinical stage I Melanoma of Intermediate Thickness (1.51-3.99 mm). A conceptional Modell for Tumor Growth and Metastasis. Ann.Surg. Vol. 195. No. 1.35-43 (1982).

31. Day, C.L. et al.: A Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Melanoma Patients with Lesions $\geq$ 3.65 mm in Thickness: The Importance of Revealing Alternativ Cox Models. Ann.Surg.Vol. 195. No. 1, 44-49 (1982).

32. El Bharavi, A.: Archiv Dermatologica, S. 141-171, Jg. 1922.

33. Eklund, G., Malec, E.: Sonnenlicht und Vorkommen kutaner maligner Melanome. Der Einfluß von geographischer Breite und Wohnsitz in Schweden. Extr. derm.Bd. 3, Heft 3, 265-266 (1979).

34. Elder, D.E. et al.: Dysplastic Nevus Syndrome: A phenotypic Association of sporadic cutaneous Melanoma. Cancer (1980), 46: 1787-1794.

35. Eldh, J. et al.: Prognostic Factors in Cutaneous Malignant Melanoma Stage I. Scand.J.Plast.Reconstr. Surg. 12: 243-255 (1978).

36. Emmet, A.J.J. and O'Rourke, M.G.E.: Malignant Skin Tumors. Churchil Livingstone 135-137 (1982).

37. Esch, van der, E.P. et al.: Stage I Melanoma of Skin: Evaluation, Prognosis According to Histologic Characteristics. Cancer (1981), 48: 1668-1673.

38. Faibleman, E.C. and Maize, J.C.: Racial Differences in Cutaneous Melanoma, Incidence and Distribution. In: Ackermann, B.: Pathology of Malignant Melanoma. Kap. 3.47-53.

39. Fuchs, C.H.: Afbeeldingen der Huidziekten, met verklarenden Tekst. Tab. IX. Abb. 9, Leyden (1844).

40. Gottron, H.A., Schönfeld, W.: Dermatologie und Venerologie Bd. IV. 591-610 (1960).

41. Greene, M.H. and Fraumeni J.F.Jr. in: Clark, H.W. et al.: Human Malignant Melanoma. 139-152 (1979) Grune und Stratton.

42. Harrison, R.G.: The Antgrowth of the Nervefiber as a Mode of Protoplasmic Movement. Jour.exp.zool. Bd. 9, 787, London (1910).

43. Heite, H.J.: in: Weidner, F. & Tonak, J.: Das Maligne Melanom der Haut. S. 11. Erlangen, 1981.

44. Helm, F.: Cancer Dermatology, S. 144-155. Lea and Febiger (Phil) (1979).

45. Hermanek, P.: in: Weidner & Tonak: Das maligne Melanom der Haut. S. 64. Erlangen, 1981.

46. Herrmann, W.P.: Melanom und Sonnenstrahlen, Dtsch. med.Wschr. Nr. 19, Jg. 103, Juli 1978, 1155-1156.

47. Hey, W.: Practiacal Observations in Surgery, Ausgabe 3, Kap. 6. London (1814).

48. Hippokrates: aphorism. Ausgabe von E. Littré, Paris (1944).

49. Holland, J.F. und Frei, E. III.: Cancer Medicine 8134-1835 (Phil) (1973).

50. Hollwich, F.: Augenheilkunde, S. 180. Thieme Verlag Stuttgart (1979).

51. Hornstein, O.P.: in: Weidner & Tonak: Das maligne Melanom der Haut. S. 31-43, Erlangen 1981.

52. Houghton, A.N. et al.: Malignant Melanoma of The Skin Occuring During Pregnancy. Cancer, Vol. 48, 15.7.1981, 407-410.

53. Jung, E.G.: Malignes Melanom und Schwangerschaft. Act. dermatol. 5 (1979), 11-14.

54. Kaloustian, Der, V.M. et al.: Genetic Diseases of the Skin. S. 235, Springer (1979).

55. Kopf, A.W. et al.: Malignant melanoma, 148-150, Masson Publ. N.Y. (1979).

56. Krementz, E.T. et al.: Malignant Melanoma in The American Black. Ann.Surg. 183 (1976), 533.

57. Laennec, R.T.H.: Bulletin de la societe de l'ecole de medicine, Paris (1806).

58. Larsen, T.E. et al.: A Retrospective Histological study of 669 Cases of primary Cutaneous Malignant Melanoma in Clinical Stage I. Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 86: 513-522 (1978).

59. Leonard, D.D. in: Cancer of the Skin, Biology, Diagnosis, Management, Bd. II, 1019-1031.

60. Levine, J., Kopf, A.W. et al.: Correlation of thickness of Superficial Spreading Malignant Melanoma and Ages of Patients. J.Dermatol.Surg.ONCOL. (1981), 7: 311-316.

61. Little, J.H.: Histology and Prognosis in Cutaneous Malignant Melanomas. in: McCarthy WH (ed): Melanoma and Skin Cancer. Government Printer Sidney, Australia VCN Blight 107-119 (1972).

62. Luce, J.K. et al.: Cancer Medicine, 1823-1825.

63. Luger, A., Gschnait, F.: Dermatologische Onkologie 170-173, Urban & Schwarzenegger (1983).

64. Mac.Kie, R.M. et al.: Assessment of Prognosis in Patients with Malignant Melanoma. Lancet ii: 455-456 (1972).

65. Mac.Kie, R. et al.: The Association Between Melanocytic Naevi and Malignant Melanomata. British Journal of dermatology (1981) 105, S. 607.

66. Mason, T.J. and McKay, F.W.: US Cancer Mortality by County: 1950-1969. DHEW Pub.No. (NIH) 74-615 Wash. (1974).

67. Masson, P.: Archiv der Anatomie, Bd. 3, S. 417, Jg. 1926.

68. McGovern, V.J.: The Nature of Melanoma, Publ.CC.Thomas (1969) Springfield Ill. USA, 92-112.

69. McGovern, V.J.: Growth, Patterns, multiplicity and Regression. In: McCarthy WH (ed) Melanoma and Skin Cancer. Government Printer, Sydney, Australia VCN Blight 95-106 (1972).

70. Meckel, J.F.: Pathologische Anatomie, Bd. II, H. 2, Leipzig 1812-1818.

71. MGH Melanoma Newsletter: Vol. 1, No 2, S. 3. Summer 1974.

72. Milton, G.W.: Malignant Melanoma of the Skin and Mucous Membrane, S. 1-20, London, Edinburgh, New York (1977).

73. Mimh, M.C.: in: Melanoma Newsletter, Vol. 1. No. 3. S. 3-4, Fall (1974).

74. Morgagni, G.B.: De sedibus et causis morborum ep. IV, 4, Neapel (1762).

75. Nathanson, L. et al.: Melanoma as a Medical Problem. Arch.Int.Med. 119: 479 (1966).

76. National Cancer Institute 1974: Third National Cancer Survey advanced Three-Year Report 1969-1971 Incidence.

77. Pearson, B.: MGH Melanoma Facts and trends, Vol. 3. No.2. S. 1: Summer/Fall 1976.

78. Rawles et al.: Physiologie und Zoologie, Bd. 18, S. 1 Jg. 1940.

79. Rayer, P.: Traité des maladies de la peau, Atlas, Planche 15, Brüssel 1836.

80. Rhodes, R.A.: Increased Intraepidermal Melanocyte Frequency and size in Dysplastic Melanocytic Nevi and Cutaneous Melanoma. J. Invest.Dermatol. 80, 452-459 (1983).

81. Rook, A. et al.: Textbook of Dermatology Vol. II. 1725-1726, Blackwell Scientific Publications 1968, Suffolk England.

82. Schmoeckel, C. et al.: Prognostic Index in Malignant Melanoma. Arch.Dermatol. Vol. 114. Juni 1978, S. 871-873.

83. Schmoeckel, C. et al.: Der Prognostische Index beim malignen Melanom. Pathologe 1, 71-78 (1980).

84. Schmoeckel, C. et al.: Low- and High-Risk Malignant Melanoma II. Multivariate Analyses for a Prognostic Classification. Eur.J.Caner Clin.Oncol. Vol. 18, No. 11, pp. 1982.

85. Schmoeckel, C. et al.: Low and High Risk Malignant Melanoma I. Evaluation of Clinical and Histological Prognosticators in 585 Cases. Eur.J.Cancer Clin. Oncol. 19: 227-235 (1983).

86. Schmoeckel, C. et al.: Histological Features of Prognostic significance in Cutaneous Malignant Melanoma. Pigment Cell, Vol. 6, pp.22-35 (Karger Basel 1983).

87. Schreiber, M.M. et al.: Malignant Melanoma in Southern Arizona. Arch.Dermatol. 117: 6-11, 1981.

88. Silbermann, N.: MGH Melanoma Newsletter, Vol. 4. No.1. S. 1-5. Winter/Spring 1977.

89. Smith, J.L.: in: Neoplasmas of the Skin and Malignant Melanoma. 307-308. The University of Texas M.D. Anderson hospital and Tumor Institute 1975.

90. Sober, A.J. et al.: Melanoma Fact Shett. Ca-A Cancer Journal for Clinicians, 29 (1976), 276.

91. Sober, A.J. et al.: Early Death from Clinical stage I Melanoma. Extr.Derm. Band 7, Heft 5 (1983).

92. Sober, A.J. et al.: Factors Associated with Death From Melanoma from 2 to 5 years Following Diagnosis in Clinical Stage I Patients. J. Invest. Dermatol. 80, 053-s-055s (1983).

93. Soldau: Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 59, Jg. 1899.

94. Solomon, L.M.: The Management of Congenital Melanocytic Nevi. Arch.Dermatol. (1980), 116: 1017.

95. Steigleder, G.K. et al.: Vertikaler Durchmesser (Dikke) und Prognose beim malignen Melanom. Z.Hautkr. 52: 969-972 (1977).

96. Stork, H.: Klinik, Statistik und Risikofaktoren des malignen Melanoms. Dermatologica (1979) 155: 129-142.

97. Sutherland, C.M. et al.: Familial Melanoma. in: Melanomas: Basic Properties and Clinical Behaviour. Pigment Cell, Vol. 2. S. 421-426. (Karger-Basel 1976).

98. Teppo, L. et al.: Sunlight as a Risk Factor of Malignant Melanoma of the Skin. Cancer, Vol. 41. No. 5, May 1978, 2018-2027.

99. Vakilzadeh, F. et al.: Die Tennisferse (Black Heel). Z.Hautkr. 49 (1974) 285.

100. Veronesi, V.N. et al.: Das Melanom der Haut. Schweizerische Krebsliga, Bern (1979).

101. Virchow, R.: Geschwülste, Bd. II, Berlin 1864-1865.

102. Virchow, R.: Die Zellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre, 3. Auflage Berlin 1861.

103. Walther, von: Journal für Chirurgie und Augenheilkunde. Bd. V. S. 567, Berlin 1825.

104. Wannebo, H.J. et al.: Anorectal Melanoma, Cancer, Vol. 47: 1891-1900.

105. Weidner, F. und Tonak, J.: Das maligne Melanom der Haut. S. 179. Erlangen 1981.

106. White, J.E. et al.: Cancer in the Skin of Negroes, A Review of 31 Cases. J.Amer.Med.Ass. 178 (1961) 845.

8. LEBENSLAUF

Am 21. April 1953 wurde ich, Alexander Kaspi, als Sohn des Kaufmannes Michael Kaspi und seiner Frau Zella in Bukarest/Rumänien geboren.

Ende 1964 wanderte ich mit meinen Eltern in die Bundesrepublik ein.

Von November 1964 bis Juni 1973 besuchte ich das Gisela-Gymnasium, München, und beendete die Schulzeit mit Abschluß der Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1975/76 erhielt ich meine Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg, wo ich am 16.9.1977 die ärztliche Vorprüfung absolvierte.

Die klinischen Semester legte ich an der Technischen Universität München ab.
Am 3.4.1979 absolvierte ich den ersten Teil der ärztlichen Prüfung, am 3.9.1981 den zweiten und am 7.4.1983 den dritten und letzten Teil.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 11.5.1983.